



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale. قسم : بيولوجيا الحيوان.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

Évaluation de l'activité antioxydante et anti-hyperglycémiantes des plantes *Artemisia herba alba* Asso et *Ajuga iva* L

Présenté et soutenu par : ABLA Djihene

Le : 19 /09/2021

BOUDRAA Keltoum

BOUZIANE Raihana

Président du jury : ZAAMA Djamila

Pr- UFM Constantine1.

Rapporteur : BOULDADJ Redouane

MAA- UFM Constantine1.

**Examineurs : BELMAHI Mohamed-Habib
DEHILI Nedjoudja**

MCA- USB Constantine3.
MAA- UFM Constantine1.

*Année universitaire
2020 - 2021*



Remerciements

*En signe de respect, de gratitude, et de reconnaissance, nous remercions **DIEU** le tout puissant de nous avoir accordé la santé, le courage et la force d'avancer et de persévérer le long de ce parcours.*

*Nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur **Monsieur BOULDJADJ Redouane**, maître de conférences classe «A» au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Constantine Frères Mentouri Constantine 1, pour le bon déroulement de ce travail, sans son aide, sa rigueur, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience, sa disponibilité*

tout au long de la réalisation de ce mémoire, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

*Nos remerciements les plus chaleureux à **Madame ZAMA Djamil**a professeur à l'université de Constantine à qui revient l'honneur de présider ce jury.*

***Monsieur BELMAHI Mohamed Mahdi** professeur au CHU de Constantine et **Madame DEHILI Nedjwa** maître assistante à l'université de Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail.*

Nos plus sincères remerciements à nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années de notre parcours .



Dédicaces

*Avant toute chose je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma gratitude en vers **DIEU** le tout puissant que je remercie et je loue pour tout ce qu'il m'a apporté.*

" الحمد لله الذي بنعمه تتم الصالحات "

Il m'a accordé la santé, la force, l'inspiration et le courage tout au long de ce parcours et m'a permis de persévérer pour accomplir ce modeste mémoire de fin d'étude.

*Je dédie cette réussite à la mémoire de mes grands-parents **AHMED CHÉRIF et FATIMA** et à mon oncle adoré **FAYCAL** que dieu les accueille dans son vaste paradis.*

*À la lumière de mes jours, la source de mon courage, à la « **super woman** » qui m'a donné la vie, m'a arrosé d'amour, veillé à mon chevet et qui m'a toujours tenu la main, guidée par ses précieux conseils, bénie par ses prières, me voilà aujourd'hui faire un grand pas en avant, sans toi **maman** je n'en serai jamais arrivé là et rien ni personne ne peut compenser les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et les valeurs que tu m'as inculquées.*

Que ma réussite soit le fruit de tes efforts et le meilleur cadeau que je puisse t'offrir et que Dieu te garde et te protège pour moi car je ne suis rien sans toi.

*À mon soutien moral, ma source de motivation, mon pilier, ma moitié, ma seule et unique sœur, tu as toujours trouvé les bons mots pour me redonner le sourire et me reconforter même dans les rudes moments, Merci **FLOULOU***

*À mes tantes **SAMIRA et ZAHIA** merci d'être là pour moi, de m'épauler et de me soutenir dans les instants les plus difficiles vous êtes les meilleures*

*À ma petite cousine **SARA** ma copie en version améliorée que j'aime tant et à qui je souhaite un meilleur parcours.*

*À mon adorable cousine **RACHA** merci d'être à mes côtés, de me guider, tu étais d'une aide énorme toi mon aînée de parcours, tu es le meilleur exemple à suivre et je sais qu'un très bel avenir t'est réservé.*

*À mes amis avec qui j'ai tant partagé **Dounia Imene, Imed, Khalil, Lina, Rayen, Rym, Rayhana, Zahra***

*À mes camarades : **Keltoum et Raihana**, c'était un plaisir de collaborer avec vous.*

*À Mr **BAHRI** et son équipe : **Aymen, Haithem, Maissa, Mouad Raouia**...Merci.*

Au nom de l'amitié qui nous réunit et des souvenir inoubliables qu'on a passé, a tout ceux qui me sont chers et qui ont contribué à ma réussite.

Djihene



Dédicaces

En tout premier lieu, je remercie Allah, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés

Je dédie ce projet

*A celui qui m'a gratifiée de son amour, qui m'a soutenue et encouragée, à l'âme de mon père **Ali HEBBACHE** qu'Allah lui offre comme future demeure son Immense Paradis*

*A la bonne mère qui a persévéré avec moi, à ma mère **Bariza** qu'Allah lui préserve et lui garde à mes cotés*

*A l'âme de ma mère biologique **Bibia***

*A mon oncle **Mohammed** et mon frère **Salah***

*A mes très chères sœurs **Linda** et **Soumia** et beaux-frères **Sofiane** et **Riad***

*A **Monsieur Bouldjedj** Redouane qui nous a orientés et dirigés avec beaucoup d'efforts et de patience tout au long de ce mémoire.*

*A **Monsieur Bahri Laid** le responsable de l'animalerie qui nous a énormément aidés.*

*A **Monsieur Tabet Hocine** responsable de la bibliothèque centrale de l'Université de Constantine¹, qui m'a été d'une grande aide.*

*A mes chères et meilleurs trinômes : **Djihene** et **Raihana***

A toute l'équipe du laboratoire et de l'animalerie avec qui nous avons travaillé ensemble

Keltoum



Dédicaces

♥*En premier lieu, je remercie **Allah** qui m'a donnée la force, l'inspiration et surtout ♥ la patience pour terminer ce travail.*

♥*Je dédie ce travail à mes chers parents ♥ZINE EDINNE ♥♥♥♥ LEILA ♥*

♥*Je vous aime*

Toutes les lettres ne peuvent trouver les bons mots, tous les mots ne peuvent exprimer ma gratitude, mon amour et rien au monde ne vaut l'effort que vous avez déployé jour et nuit pour mon éducation. Ce travail est le fruit de vos sacrifices et de vos concessions tout au long de mon parcours. Vos conseils guident toujours mes pas vers le succès. Que Dieu vous préserve pour moi, vous comble d'amour, de bonheur et vous protège de tout mal.

♥*A mon frère **ABED EL Djalil**. Merci pour ton soutien. J'ai de la chance de t'avoir car je sais que je peux compter sur toi et que tu es toujours là pour moi, prêt à m'aider et à me rendre heureuse par n'importe quel moyen.*

♥*A ma grand-mère maternelle, (allah yarhamha) qui restera toujours gravée dans mon cœur et dans mon esprit qu'elle repose en paix.*

♥*A ma grande mère paternelle **Lella Mouni**.*

♥*A MES ONCLES et MES TANTES merci d'être omni présent et de m'épauler en toutes circonstances en particulier ma bien aimée **KENZA***

♥*A ma tante Randa ALLAH Yarhamha.*

♥*A tous mes cousins, cousines*

*J'adresse aussi mes chaleureuses dédicaces à mes amis sans exception mais surtout ceux qui m'ont accompagné pendant ce dur labeur, leur présence l'a rendu plus agréable et m'a poussée à être plus productive en particulier : **Imane, Dounia, Khalil, Nassim, Mouad, Belkis** sans oublier toute l'équipe de Monsieur **Bahri**. A mes très chers camarades, ce fut un plaisir de travailler avec vous : **Djihene** et **Kaltoum**.*

RAIHANA

Résumé

Les pathologies dues étiologiquement au stress oxydatif y compris le diabète s'accroissent précipitamment dans le monde entier. Afin d'éviter la toxicité des substances chimiques thérapeutiques, la phytothérapie s'impose de nouveau. Ce travail s'intéresse à l'estimation des activités antioxydantes et anti-hyperglycémiantes d'*Artemisia herba alba* Asso et d'*Ajuga iva*. Les extraits aqueux des deux plantes sont réalisés par infusion dans l'eau distillée bouillante, tandis que les extraits méthanoliques sont réalisés par macération en utilisant le méthanol. Les rendements d'extractions montrent que les extraits aqueux et méthanoliques des parties aériennes d'*Artemisia herba alba* Asso ont des rendements supérieurs à ceux d'*Ajuga iva* ($11,32 \pm 0,28\%$ et $6,93 \pm 0,65\%$ contre $8,08 \pm 0,025\%$ et $5,54 \pm 0,28\%$ respectivement). L'évaluation quantitative des polyphénols totaux par la méthode de Folin ciocalteu a montré que les extraits, méthanoliques et aqueux, d'*Artemisia herba alba* Asso sont plus riches en polyphénols ($101,73 \pm 6,62$ et $94,50 \pm 0,33$ EAG/g EXT respectivement) et en flavonoïdes ($45,08 \pm 1,13$ et $31,14 \pm 1,90$ mg EQU/g EXT) que les extraits d'*Ajuga iva*. Ces valeurs sont de bons indices du potentiel thérapeutique des extraits, car beaucoup d'activités biologiques sont intimement liées à l'aspect quantitatif mais aussi qualitatif de ces biomolécules. L'effet antioxydant a été déterminé par la méthode du DPPH, le test du TAC et la méthode de FRAP. Pour le piégeage du radical libre DPPH, des valeurs d'IC50 plus importantes ($81,70 \pm 1,45$ et $201,85 \pm 3,45$ µg/ml) ont été trouvées pour les extraits méthanoliques et aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso par rapport à celles trouvées pour l'*Ajuga iva*. En revanche, la capacité anti-oxydant totale des extraits méthanoliques et aqueux d'*Ajuga iva* et d'*Artemisia herba alba* Asso était proche ($610,66 \pm 25,33$ et $417,97 \pm 21,79$ contre $559,71 \pm 4,90$ et $391,41 \pm 9,95$ µg Eq AA/g EXT respectivement). Alors que l'*Artemisia herba alba* Asso a présenté un potentiel antioxydant plus important avec la méthode de FRAP. L'évaluation de l'effet anti-hyperglycémiant (Test OGTT) des extraits aqueux des deux plantes sur des rats *Wistar Albinos* post-traités par le glucose nous a montré que ces derniers présentent un bon potentiel anti-hyperglycémiant. En conclusion, ces résultats peuvent être considérés comme très prometteurs et justifient la poursuite des recherches, entre autres, sur l'identification des composants antioxydants et antidiabétiques dans les extraits actifs.

Mots-clés : Antioxydant, Anti-hyperglycémiant, DPPH, CAT, FRAP, Glucose, *Ajuga iva*, *Artemisia herba alba* Asso

Abstract:

Pathologies etiologically due to oxidative stress including diabetes are increasing precipitously worldwide. In order to evade the toxicity of therapeutic chemicals, phytotherapy is needed again. This work is interested in the estimation of the antioxidant and antihyperglycemic activities of *Artemisia herba alba Asso* and *Ajuga iva*. The aqueous extracts of the two plants are made by infusion in boiling distilled water, while the methanolic extracts are made by maceration using methanol. The extraction yields show that the aqueous and methanolic extracts of the aerial paries of *Artemisia herba alba Asso* have higher yields than those of *Ajuga iva* ($11.32 \pm 0.28\%$ and $6.93 \pm 0.65\%$ against $8.08 \pm 0.025\%$ and $5.54 \pm 0.28\%$ respectively). The quantitative evaluation of total polyphenols by the method of Folin ciocalteu showed that the methanolic and aqueous extracts of *Artemisia herba alba Asso* are richer in polyphenols (101.73 ± 6.62 and 94.50 ± 0.33 EAG / g EXT respectively) and flavonoids (45.08 ± 1.13 and 31.14 ± 1.90 mg EQU / g EXT) than extracts of *Ajuga iva*. These values are good indicators of the therapeutic potential of the extracts, because many biological activities are intimately linked to the quantitative but also the qualitative aspect of these biomolecules. The antioxidant effect was determined by the DPPH method, the TAC test and the FRAP method. For the scavenging of the free radical DPPH, higher IC₅₀ values (81.70 ± 1.45 and 201.85 ± 3.45 $\mu\text{g} / \text{ml}$) were found for the methanolic and aqueous extracts of *Artemisia herba alba Asso* compared to those of *Ajuga iva*. On the other hand, the total antioxidant capacity of the methanolic and aqueous extracts of *Ajuga iva* and *Artemisia herba alba Asso* was close (610.66 ± 25.33 and 417.97 ± 21.79 against $559.71 \pm 4, 90$ and 391.41 ± 9.95 μg Eq AA / g EXT respectively). Whereas *Artemisia herba alba Asso* showed greater antioxidant potential with the FRAP method. The evaluation of the anti-hyperglycemic effect (OGTT test) of the aqueous extracts of the two plants on *Wistar Albino* rats post-treated with glucose showed us that the latter have good anti-hyperglycemic potential. In conclusion, these results can be considered very promising and justify further research, among others, on the identification of antioxidant and antidiabetic components in active extracts.

Keywords: Antioxidant, Anti-hyperglycaemic, DPPH, CAT, FRAP, Glucose, *Ajuga iva*, *Artemisia herba alba Asso*.

الملخص:

تتزايد الأمراض الناجمة عن الإجهاد التأكسدي، بما في ذلك مرض السكري، بشكل حاد في جميع أنحاء العالم. من أجل تجنب سمية العلاجية الكيميائية، العلاج بالنباتات ضروري مرة أخرى. يركز هذا العمل على تقدير الأنشطة المضادة للأكسدة والمضادة لارتفاع السكر في الدم في كل من *Artemisia herba alba Asso* و *Ajuga iva*. يتم إجراء المستخلصات المائية للنباتين عن طريق النقع في الماء المقطر المغلي، في حين يتم إجراء المستخلصات الميثانولية عن طريق النقع باستخدام الميثانول. تظهر مردودية الاستخراج للأجزاء العلوية أن المستخلصات المائية والميثانولية من *Artemisia herba alba Asso* أعلى من تلك الموجودة في *Ajuga iva* (11.32 ± 0.28 % و 0.65 ± 6.93 % مقابل 0.025 ± 8.08 % و 0.28 ± 5.54 % على التوالي). أظهر التقييم الكمي لمجموع البوليفينول بواسطة Folin ciocalteu أن المستخلصات الميثانولية والمائية من *Artemisia herba alba Asso* كانت أكثر ثراء في البوليفينول (± 101.73 و 6.62 و 0.33 ± 94.50 EAG/g EXT على التوالي) والفلافونويد (1.13 ± 45.08 و ± 31.14 mg EQU/g EXT 1.90) من مستخلصات *Ajuga iva*. هذه القيم هي مؤشرات جيدة للإمكانات العلاجية للمستخلص، لأن العديد من الأنشطة البيولوجية ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالجانب الكمي ولكن أيضاً النوعي لهذه الجزيئات الحيوية. تم تحديد التأثير المضاد للأكسدة بواسطة طريقة DPPH واختبار TAC وطريقة FRAP لمحاصرة DPPH الجذور الحرة، ثم العثور على قيم IC50 أعلى (1.45 ± 81.70 و 3.45 ± 201.85 ميكروغرام/مل) للمستخلصات الميثانولية والمائية من *Artemisia herba alba Asso* مقارنة بمستخلصات *Ajuga iva*. كانت السعة الإجمالية المضادة للأكسدة للمستخلصات الميثانولية والمائية من *Ajuga iva* و *Artemisia herba alba Asso* قريبة (25.33 ± 610.66 و 21.79 ± 417.97 مقابل 4.90 ± 559.71 و 9.95 ± 391.41 $\mu\text{g Eq AA/g EXT}$ على التوالي). في حين أظهرت *Artemisia herba alba Asso* إمكانات أكبر مضادة للأكسدة باستخدام طريقة FRAP. أظهر لنا تقييم التأثير المضاد لارتفاع السكر في الدم باختبار ((OGTT)) للمستخلصات المائية للنباتين على جرذان Wistar Albino بعد المعالجة بالجلوكوز أن هذا الأخير لديه إمكانات جيدة لمكافحة ارتفاع السكر في الدم. في الختام، يمكن اعتبار هذه النتائج واعدة للغاية وتستدعي المزيد من البحث، من بين أمور أخرى، على تحديد المكونات المضادة للأكسدة ومضادة لمرض السكر في المستخلصات النشطة.

الكلمات المفتاحية: مضادات الأكسدة، مكافحة ارتفاع السكر في الدم، DPPH، CAT، FRAP، الجلوكوز، *Ajuga iva*, *Artemisia herba alba Asso*

SOMMAIRE

	<i>Page</i>
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION	01
SECTION I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE	03
I.1. Généralités	03
I.2. Les plantes médicinales	04
I.2.1. Définition des plantes médicinales	04
I.2.2. Fonctionnement des plantes médicinales	04
I.2.3. Composante des plantes médicinales	05
I.2.3.1. Métabolites primaires	05
A. Les glucides	05
B. Les lipides	06
C. Autres métabolites primaires	06
I.2.3.2. Métabolites secondaires	06
A. Polyphénols	07
B. Terpènes	08
C. Alcaloïdes	08
I.3. La phytothérapie	09
I.3.1. Définition de la phytothérapie	09
I.3.2. La phytothérapie en Algérie	09

I.3.3. Les différentes formes de la phytothérapie.....	10
I.3.3.1. Aromathérapie.....	10
I.3.3.2. Gemmothérapie.....	10
I.3.3.3. Homéopathie.....	10
I.3.3.4. L’herboristerie.....	10
I.3.3.5. Phytothérapie pharmaceutique.....	10
I.3.4. Modes de préparation et d’utilisation des plantes médicinales.....	11
I.3.4.1 Infusion.....	11
I.3.4.2. Décoction.....	11
I.3.4.3. Macération.....	11
I.3.4.4. Cataplasmes de plantes médicinales.....	11
I.3.4.5. Poudre.....	11
I.3.4.6. Huiles essentielles.....	11
I.3.5. Les avantages de la phytothérapie.....	12
I.3.6. Toxicité, interactions des plantes médicinales et précautions d’emploi.....	12
I.3.6.1. Les interactions pharmacocinétiques.....	13
I.3.6.2. Les interactions pharmacodynamiques.....	13
Chapitre II : Stress oxydants et plantes médicinales	
II.1. Stress oxydant.....	14
II.1.1. Définition.....	14
II.1.2. Mécanismes d’action des radicaux libres.....	14
II.1.2.1. Peroxydation lipidique.....	15
II.1.2.2. Oxydation des protéines.....	16
II.1.2.3. Oxydation de l’ADN.....	16
II.1.2.4. Oxydation de l’ARN.....	16
II.1.2.5. Oxydation des glucides.....	17
II.1.3. Les antioxydants.....	17
II.1.3.1. Les antioxydants endogènes.....	17
A. Les antioxydants Enzymatiques.....	17

B. Les antioxydants non enzymatiques.....	18
II.1.3.2. Les antioxydants exogènes.....	19
A. Les antioxydants synthétiques.....	19
B. Les antioxydants naturels.....	19
II.2. Activités antioxydantes des plantes médicinales.....	19
II.2.1. Antioxydants d'origine végétale et santé.....	19
II.2.2. Mécanismes d'action.....	20
II.2.2.1. Piégeage des radicaux libres.....	20
II.2.2.2. La chélation de métaux.....	21
II.2.2.3. Régulation enzymatique.....	21
II.2.3.1. Evaluation du potentiel antioxydant des plantes médicinales.....	22
II.3. Autres Activités Biologique des plantes médicinales.....	22
II.3.1. Activité antidiabétique.....	22
II.3.2. Activité anticancéreuse.....	23
II.3.3. Activité anti-inflammatoire.....	23

Chapitre III : Présentation des plantes étudiées

III.1. Présentation de la plante <i>Artemisia herba alba</i> Asso.....	24
III.1.1. Description et répartition géographique de la plante.....	24
III.1.2. Systématique de la plante.....	25
III.1.3. Utilisation thérapeutique.....	25
III.1.4. Toxicité de la plante.....	26
III.2. Présentation de la plante <i>Ajuga Iva</i> (L)	26
III.2.1. Description et répartition géographique de la plante.....	26
III.2.2. Systématique de la plante.....	27
III.2.3. Utilisation thérapeutique.....	27
III.2.4. Toxicité de la plante.....	28

SECTION II : MATERIEL ET METHODES

I. Matériel.....	29
-------------------------	-----------

I.1. Matériel végétal.....	29
I.2. Matériel animal.....	29
I.3. Réactifs.....	29
I.4. Appareils.....	30
II. Méthodes.....	30
II.1. Méthodes d'extraction.....	30
II.1.1. Préparation des extrait aqueux infusés.....	30
II.1.2. Préparation de l'extrait méthanolique.....	31
II.1.3. Rendement de l'extraction.....	32
II.2. Méthodes de caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes.....	33
II.2.1. Dosage des polyphénols totaux.....	33
II.2.1.1. Principe.....	33
II.2.1.2. Méthode de dosage.....	33
II.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux.....	34
II.2.2.1. Principe.....	34
II.2.2.2. Méthode de dosage.....	34
II.3. METHODES DE DOSAGE DES ACTIVITES ANTIOXYDANTE IN VITRO.....	34
II.3.1. Le test de piégeage du radical DPPH (Diphenylpicrylhydrazyl)	34
II.3.1.1. Principe.....	34
II.3.1.2. Méthode de dosage.....	34
II.3.2. Dosage de la capacité antioxydante totale « Test de phosphomolybdate »	35
II.3.2.1. Principe.....	35
II.3.2.2. Méthode de dosage.....	35
II.3.3. Dosage du pouvoir réducteur « FRAP »	36
II.3.3.1. Principe.....	36
II.3.3.2. Méthode de dosage.....	36
II.4. Méthodes de l'étude de l'effet anti-hyperglycémiant des extrait aqueux des plantes.....	37
II.4.1. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)	37
II.5. Evaluation statistique.....	38

SECTION III : RESULTATS ET DISCUSSION

I. Rendement de l'extraction.....	39
II. Caractérisation quantitative des extraits de plantes.....	40
II.1. Teneur des extraits en polyphénols.....	40
II.2. Teneur des extraits en flavonoïdes.....	42
III. Activité antioxydante <i>in vitro</i>.....	44
III.1. Le test de piégeage du radical DPPH.....	44
III.2. Capacité antioxydante totale (CAT)	47
III.3. Pouvoir réducteur du fer (Test FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power)	48
VI. Effet anti-hyperglycémiant des extrait aqueux des plantes lors du test de tolérance au glucose (OGTT)	50
Conclusion et perspectives.....	53
Références bibliographiques.....	55

Liste des figures

	<i>Page</i>
Figure 1: Structure de base des polyphénols.	07
Figure 2: Structure de l'unité isoprénique (C ₅ H ₈).	08
Figure 3 : Le stress oxydant AOX : antioxydant. ROS: reactive oxygen species.	14
Figure 4 : Peroxydation lipidique.	15
Figure 5 : Processus de formation de l'adduit 8-hydroxy-2'déoxyguanosine.	16
Figure 6 : La plante <i>Artemisia herba alba</i> Asso.	24
Figure 7 : La plante <i>Ajuga Iva</i> (L).	26
Figure 8 : Préparation de l'extrait aqueux de la partie aérienne de l' <i>Artemisia herba alba</i> Asso ou l' <i>Ajuga iva</i>	31
Figure 9 : Préparation de l'extrait méthanolique de la partie aérienne de l' <i>Artemisia herba alba</i> Asso ou l' <i>Ajuga iva</i>	32
Figure 10 : Equation du radical DPPH transformé en DPPHH.	34
Figure 11 : Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP entre le complexe ferricyanide ferrique Fe (III) et un antioxydant (AH).	36
Figure 12 : Droite d'étalonnage de l'Acide Gallique.	40
Figure 13 : Droite d'étalonnage de l'Acide Tannique	40
Figure 14 : Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits équivalant d'acide gallique.	41
Figure 15 : Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits équivalant d'acide Tannique.	41
Figure 16 : Droite d'étalonnage de la quercétine.	43
Figure 17 : Teneurs en flavonoïdes totaux dans les extraits aqueux équivalant quercétine.	43
Figure 18 : Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH• des antioxydants de références et des extraits testés	45
Figure 19 : Droite d'étalonnage de l'acide ascorbique pour mesure la capacité antioxydante.	47
Figure 20 : Evaluation de l'activité antioxydante des extraits par la méthode FRAP.	49
Figure 21 : Evaluation de l'activité hypoglycémiant des extraits par la méthode OGTT.	50

Liste des tableaux

Page

Tableau 1 : Rendement et caractéristiques des extraits aqueux et méthanolique des plantes étudiées.....	39
Tableau 2 : le pouvoir antioxydant (exprimé par IC50 (en $\mu\text{g}/\text{ml}$)) des antioxydants de références et des extraits testés.....	46
Tableau 3 : La capacité antioxydants totale (exprimés en μg équivalent d'acide ascorbique par mg de l'extrait sec).....	53

Liste des abréviations :

% : Pourcentage

% PI : Pourcentage d'inhibition

°C : Degré celsius

$^1\text{O}^2$: Oxygène singulet

8-OH-dG : 8-hydroxy-2'déoxyguanosine

A. iva: *Ajuga iva*

AA : Acide ascorbique

ABTS : 2,2- azinobis 3-ethylbenzothiazoline 6- sulphonate

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGPI : Acides gras poly-insaturés

AOX : Alternative oxydase

ARN : Acide ribonucléique

BHA: Butylated hydroxyanisole

BHT: Butylated hydroxytoluene

CAT : Catalase

DL50 : Dose létale 50

DPPH : 2,2'-diphényle-1-picryl hydrazyl

DPPH⁺ :2,2- diphényl-1-picrylhydrazyl

DT2 : Diabète type2

EAG : Equivalent d'acide gallique

EAG/g.MS : Equivalent acide gallique par gramme de matière sèche

EAT : Equivalent acide Tannique

EQUE : Equivalent de la quercétine

ERO: Espèces réactives oxygénées

EX : Extraits

EXT AQ AJUG : Extrait aqueux d'*Ajuga iva*

EXT AQ ART : Extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso*

EXT Meth-OH AJUG: Extrait méthanolique d'*Ajuga iva*

EXT Meth-OH ART : Extrait méthanolique de l'*Artemisia herba alba Asso*

FCR : Folin-Ciocalteu

FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power

g: gramme

GPx : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase
GSH : Glutathion
GSSG : Glutathion-disulfure
H⁺ : Proton
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.
IC50 : Half-maximal inhibitory concentration
IKK : Inhibiteurs de l'activité de la kinase
LDL : Low density lipoprotein ou lipoprotéine de basse densité
M : Masse en gramme de l'extrait sec obtenu
M0 : Masse en gramme de la poudre végétale utilisée (50g)
MDA : Malondialdéhyde
mg : Milligramme
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NF-κB : Nuclear factor-kappa B
nm : Nanomètre
NO[•] : Monoxyde d'azote
NRF2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
ORAC : oxygen radical absorbance capacity
O₂^{•-} : Radical superoxyde
OGTT : Oral glucose tolerance test
OH[•] : Peroxyde d'hydrogène
ONOO⁻ : Ion peroxydinitrite
P-gp : Glycoprotéine P
PPM : PhosPhoMolybdate
PTEN : Homologue de la phosphatase et de la tensine
R (%) : Rendement exprimé en %
R² : Coefficient de corrélation
RNS : Espèce réactive de l'azote
ROO[•] : Radical peroxyde
ROS : Reactive oxygen species
SOD : Superoxyde dismutase
TCA : Trichloroacétique.
TEAC:Trolox équivalent antioxidant capacity
TNF-α : Tumor necrosis factor alpha

UGT : UDP-glucuronyl-transférase

UV : Ultra-violet

VIS : Visible

µg /ml : Microgramme par millilitre

µl : Microlitre

Introduction

INTRODUCTION

Les plantes ont toujours fait partie de la vie quotidienne de l'homme. En effet, le monde des végétaux est plein de ressources et de vertus d'où l'homme puise non seulement sa nourriture mais aussi des substances actives qui procurent un bienfait à son organisme parfois affecté de troubles insidieux (**Baba Aissa, 2000**).

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines parce qu'elles contiennent des composants de valeurs thérapeutiques (**Nostroet al., 2002**). Actuellement, les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles produisent déjà 70% de nos médicaments, aussi environ 170 000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plantes (**Laamri et Mostefaoui, 2017**).

L'activité biologique des plantes est due principalement à leur aptitude à synthétiser des métabolites secondaires (Les composés phénoliques, les alcaloïdes, et les huiles essentielles ...). Ces derniers sont dotés de pouvoir analgésique, antifongique, anticancéreux, anti-inflammatoire et antiviral, en plus de leur propriété antioxydante (capture de radicaux ou chélation des métaux) (**Ghedira, 2005 ; Benhammou, 2012 ; Kabera et al., 2014**).

L'évaluation des propriétés phytothérapeutiques, telle que l'activité antidiabétique et antioxydante est considérée comme très importante et très utile, en particulier pour les plantes, qui sont largement utilisées en médecine folklorique.

Les radicaux libres en général et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) en particulier sont impliqués dans plusieurs pathologies humaines allant de l'inflammation au cancer tout en passant par les maladies cardiovasculaires, l'arthrite rhumatoïde, le diabète et le processus d'apoptose, en plus de leur action directe en réagissant avec la plupart des macromolécules (glucides, protéines et lipides). Une façon de prévenir le stress oxydatif est de rechercher un apport supplémentaire de composés antioxydants (**Cheurfa et Allem, 2015**).

Plusieurs antioxydants synthétiques comme l'hydroxyanisolebutylé (BHA) et l'hydroxytoluènebutylé (BHT) peuvent être inadéquats pour la consommation humaine chronique car les publications récentes ont mentionné leurs propriétés toxiques possibles pour la santé humaine et l'environnement. Par conséquent, l'intérêt pour les antioxydants (non toxiques) normaux, particulièrement de l'origine végétale, a considérablement augmenté ces dernières années (**Ghedadba et al., 2015**).

Les plantes médicinales constituent une source inépuisable de molécules à activités antioxydantes. Il a été également noté, que des plantes algériennes sont de forts piègeurs des radicaux libres et peuvent être considérés comme une bonne source d'antioxydants naturels à des fins médicinales et commerciale (**Mansour, 2015**).

Pour cette raison, nous avons choisis à étudier, l'*Artemisia herba alba Asso* et l'*Ajuga iva*, deux plantes relativement abondante et largement utilisée en médecine traditionnelle notamment en Algérie.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail est d'étudier *in vitro* l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanoliques des parties aériennes d'*Artemisia herba alba Asso* et d'*Ajuga iva*. Le deuxième objectif de cette étude est de déterminer *in vivo* leur pouvoir anti-hyperglycémiant.

Pour la réalisation de cette étude, nous allons la partager en deux parties essentielles :

- La première partie est consacrée à l'étude bibliographique comporte recherche sur les plantes médicinales et la phytothérapie, les activités antioxydantes des plantes médicinales et une description des plantes étudiées.
- La deuxième partie est expérimentale, subdivisée en deux chapitres : l'un Présente les méthodes et les techniques utilisées pour la réalisation de ce travail et l'autre consacré à la présentation et la discussion des résultats obtenus.

Etude
bibliographique

I. PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE :

I.1. Généralités :

La « médecine traditionnelle » est une notion large qui déborde le champ de la santé et implique directement le social, la religion et l'économie. Elle reflète la mémoire des générations, des cultures qui se transmettent avec le temps à travers le savoir et l'échange (Epelboin, 2002). Elle est définie comme la somme de toutes les connaissances, les compétences et les pratiques reposants sur les théories, les croyances et les expériences propres à différentes cultures, quelles que soient explicables ou non, et qui sont utilisées dans la préservation de la santé, ainsi que dans le diagnostic, l'amélioration ou le traitement de maladies physiques ou mentales » (OMS, 2013).

L'usage des plantes pour remédier à un mal remonte à l'aube de l'humanité. Il paraît que l'homme a compris très tôt tout ce que le monde végétal pouvait lui apporter, non seulement pour se nourrir et se vêtir mais aussi se soigner ou se concilier avec les forces de la nature. On appelle donc plante médicinale, chaque plante qui contient des drogues végétales dont au moins une partie présente des propriétés médicamenteuses et est capable de prévenir, soulager ou guérir des maladies (Farnsworth et al., 1986). L'inventaire réalisé par l'OMS, vers la fin des années 1970 a estimé que le nombre des espèces ayant des propriétés médicinales était de l'ordre de 21 000 espèces dans le monde (Hadjadj et al., 2019).

Au XIXe siècle, les chimistes ont réussi à isoler les principes actifs de certaines plantes : la quinine du quinquina, la morphine de l'opium etc.... Poursuivant ainsi leurs recherches, ils ont réussi, au début du XXe siècle à fabriquer des molécules synthétiques. Les plantes ne servant plus que de réserves à molécules chimiques. C'est alors que l'on délaisse progressivement la phytothérapie au profit des thérapeutiques de synthèse (Grenez, 2019).

Le concept de phytothérapie est né du médecin français Henri Leclerc, qui a utilisé le terme pour la première fois en 1913 et qui a publié diverses éditions du Précis de phytothérapie « Manuel de phytothérapie », la première en 1922 (Britannica, 2021).

Ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont concentrés sur les plantes médicinales, dérivées de produits naturels en raison de leur large éventail de significations pharmacologiques (Shukla et al., 2010). De plus, les ressources naturelles d'origine végétale représentent une source importante de médicaments dans le processus de développement de nouveaux composés pharmacologiquement actifs (Vieira et al., 2014).

Actuellement, 205 drogues végétales entrent dans la composition de médicaments dits de phytothérapie et bénéficient d'un dossier allégé d'autorisation de mise sur le marché (Zeggwagh et al., 2013). L'Organisation Mondiale de la Santé a établi une liste de monographies de plantes

médicinales qui est divisée en trois catégories : plantes dont l'utilisation est supportée par des données cliniques, celles dont l'utilisation est supportée par des pharmacopées et des systèmes traditionnels de médecine et celles dont l'utilisation est décrite dans le milieu populaire mais non supportée par des données cliniques et expérimentales (Zeggwagh et al., 2013).

I2. Les plantes médicinales :

I.2.1. Définition des plantes médicinales :

D'après la Xème édition de la Pharmacopée française, les plantes médicinales "sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses" (Chabrier, 2010). Les plantes médicinales regroupent toutes les plantes dont l'un de leurs organes contient une ou plusieurs substances chimiques qui sont destinées à produire une activité pharmacologique.

Au commencement, les plantes médicinales ont été utilisées entières ou en partie ensuite grâce au progrès de la chimie organique dans les laboratoires de recherche l'extraction de substances actives s'est développée en cherchant le principe actif, la molécule agissante, le gène à utiliser... etc. L'industrie pharmaceutique a contribué non seulement dans la transformation des plantes en composés actifs en produisant un phyto-médicament mais également à reproduire chimiquement un grand nombre de leurs composés (Dutertre, 2011).

Malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne, les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important (Elqaj et al., 2007). Leurs préparations à base végétales contiennent un ou plusieurs principes actifs utilisables à des fins thérapeutiques (Farnsworth et al., 1986).

I.2.2. Fonctionnement des plantes médicinales :

Les plantes médicinales constituent des ressources inestimables de molécules nécessaire à la mise au point de futurs médicaments (Gurib-Fakim, 2006). Chaque plante est donc composée de milliers de substances, présentes en quantité variable, qui peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques ou dans la composition de médicaments utiles (Alcaloïdes, hétérosides, mucilages, saponosides) (Sofowora, 2010).

Ces principes actifs sous forme isolée ne sont pas d'une grande efficacité, mais lorsqu'ils sont prélevés avec d'autres substances de la plante, ils révèlent leur aspect pharmacologique (Cleuret Carillon, 2012). On parle alors de synergie, car contrairement aux médicaments allopathiques qui ne sont composés que d'un seul principe actif les médicaments phyto-thérapeutique utilisent l'ensemble des constituants de la plante qui agissent en synergie et par complémentarité pour moduler, modérer ou renforcer l'activité principe actif (Donald, 2000). La plante dans son totum

présente donc des potentialités d'action très variées, pour un résultat plus sûr, plus complet sur le terrain du malade.

Notant que ce n'est pas toujours le principe actif majoritaire qui est responsable de l'effet thérapeutique, ni le marqueur choisi. C'est l'ensemble des principes actifs du végétal qui confère son activité thérapeutique au végétal.

I.2.3. Composante des plantes médicinales :

Parmi les originalités majeures des végétaux leurs capacités à reproduire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires classiques, glucides, protides, lipides, ils accumulent fréquemment des métabolites secondaires. Ces derniers, représentent une source importante de molécules utilisables par l'homme dans des domaines aussi différents que la pharmacologie ou l'agroalimentaire (Macheix *et al.*, 2005).

I.2.3.1. Métabolites primaires :

Les métabolites primaires sont des produits issus directement de la photosynthèse (Sucres simples, acides aminés, protéines, acides nucléiques et organiques...), qui participent à la structure des cellules végétales ainsi qu'à ses fonctionnements de base.

Les principaux métabolites primaires sont :

A. Les glucides :

Les glucides sont des substances présentes dans les plantes en tant que monomères, oligomères (jusqu'à dix unités de monomères), polymères ou de forme de sucre simple. Le nombre d'atomes de carbone dans les monomères est compris entre 3 à 7, chaque atome de carbone porte un groupe hydroxyle (Máthé, 2015). On parle d'aldoses et de cétooses en fonction de la caractéristique du groupe carbonyle. Ce sont des composés asymétriques ; D et L série d'isomère selon la projection de Fischer.

En fonction de leur volume et de leur solubilité, les glucides sont classés en monosaccharides ou oses (1 sucre), en disaccharides ou osides (2 sucres), et en polysaccharides ou polyosides (nombreux sucres).

Les glucides se trouvent dans les organismes vivants dans des formes libres ou liées, la chaîne de sucre peut être attachée à des non-sucres et d'autres types de métabolites, comme les stéroïdes, les triterpènes en saponines, les flavonoïdes, les phenylethanoides, etc. Les glucides ont une importance dans l'industrie pharmaceutiques, les émulseurs, les mucilages, etc. Aussi ils peuvent avoir un effet de modulation immunitaire (Bishop *et al.*, 1982).

B. Les lipides :

Les lipides sont des métabolites primaires solubles dans les solvants organiques non polaires. Ils comportent, les acides organiques, les graisses, les acides gras. Les acides organiques ont un ou plusieurs groupes carboxyle, formant une série d'acides gras homologues qui sont intéressants chez les plantes médicinales comme agent estérifiant du glycérol dans les graisses. Les graisses s'accumulent principalement dans les organes de stockage d'énergie comme les graines des plantes (Sridhar et al., 2016).

Il existe deux types d'acides gras, saturés et insaturés, les acides gras polyinsaturés se retrouvent principalement dans les huiles végétales (Maïs, soja, lin...), et peuvent avoir une pertinence pharmaceutique : l'huile d'amande (*Prunus amygdalus*), l'huile d'arachide (*Arachis hypogea*), l'huile de ricin (*Ricinus communis*), l'huile d'olive (*Olea europaea*), l'huile de coco (*Cocos nucifera*) (Rahmoune, 2017 ; Boumerfeg, 2020).

C. Autres métabolites primaires :

Les acides aminés, les protéines végétales principalement sous forme d'enzymes sont très intéressantes du point de vue pharmaceutique. Aussi les enzymes, telles que les hydrolases, les lipases et les protéases ont une importance particulière (Gertsch, 2008).

En général les protéines végétales peuvent jouer un rôle structurel (comme l'actine), un rôle dans la mobilité (comme la myosine), un rôle catalytique (comme la papaïne), un rôle de régulation de la compaction de l'ADN (les histones) ou d'expression des gènes (les facteurs de transcription) (Boumerfeg, 2020).

I.2.3.2. Métabolites secondaires :

Le terme métabolite secondaire, introduit pour la première fois par *Albrecht Kossel* en 1891, est utilisé pour décrire une large gamme de composés chimiques dans les plantes qui ne sont pas impliqués dans les processus biochimiques de la croissance et de la reproduction des plantes (Aamlan et jyotisna, 2010). Ils ont un rôle important dans les interactions de la plante avec son environnement tel que la protection contre les pathogènes, herbivores, la concurrence entre les plantes et le stress abiotique comme dessiccation et radiation UV (Greathead, 2003). Plus de 200.000 structures de métabolites secondaires ont été identifiées (Aamlan et jyotisna, 2010).

Les métabolites secondaires sont divisés principalement en trois grandes familles, les polyphénols, les terpènes et les alcaloïdes (Abderrazak et Joël, 2007).

A. Polyphénols :

Les polyphénols Ou « Composés phénoliques » regroupe un vaste ensemble de plus de 8000 molécules (Bahorun, 1997 ; Garcia-Salas *et al.*, 2010). Ce sont des substances présentes dans tous les végétaux et dans tous les organes de la plante (Naczk et Shahidi, 2003 ; Barboni, 2006 ; Sun *et al.*, 2011). Ils sont distribués selon leurs rôles défensifs et cette distribution varie d'une plante à l'autre (Merghem, 2009).

La concentration de ces molécules dans les différentes parties des plantes est influencée par plusieurs facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, l'intensité lumineuse, l'eau, les sels minéraux et le CO₂ (Ramakrishna et Ravishankar, 2011).

Les polyphénols sont synthétisés par deux voies biosynthétiques : celle du shikimate, et celle issue de l'acétate. L'élément structural fondamental qui caractérise les composés phénoliques est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel il est directement lié au moins à un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester, hétéroside (Bruneton, 2009). Les composés phénoliques jouent un rôle essentiel dans la structure et la protection des plantes (Naczk et Shahidi, 2003 ; Stalikas, 2007). Ce sont des pigments généralement responsables des teintes automnales des feuilles et des couleurs des fleurs et fruit (jaune, orange, rouge). Ils sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux.

Par ailleurs, les polyphénols font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale. Ils offrent, pour la santé humaine, une protection contre certaines maladies impliquant un stress oxydatif, comme les cancers et les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (Sun *et al.*, 2011).

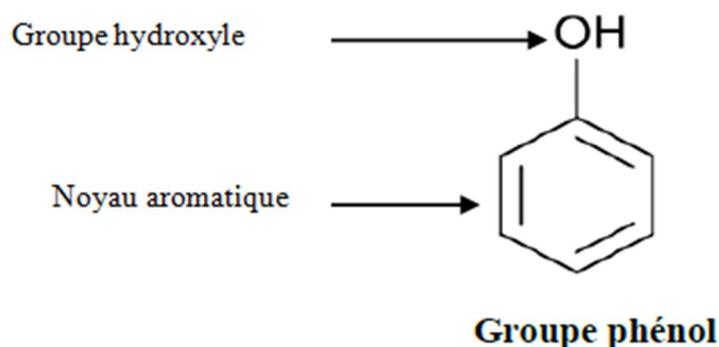


Figure 1 : Structure de base des polyphénols (Houazene, 2017)

Il existe plusieurs classes des polyphénols, principalement, les acides phénoliques coumarines, tanins, flavonoïdes, lignanes, lignines.

B. Terpènes :

Les terpènes, avec près de 15.000 structures moléculaires connues, ils constituent probablement la classe la plus vaste et la plus diversifiée de composés organiques végétaux. Ce sont des hydrocarbures naturels de structure cyclique ou de chaîne ouverte, largement répandus dans le règne végétal, provenant de la voie de l'acide mévalonique (Bhat *et al.*, 2005). Leur particularité structurale est la présence dans leur squelette d'unité isoprénique à 5 atomes de carbone (C₅H₈) dérivées du 2-méthylbutadiène (Bakkali *et al.*, 2008).

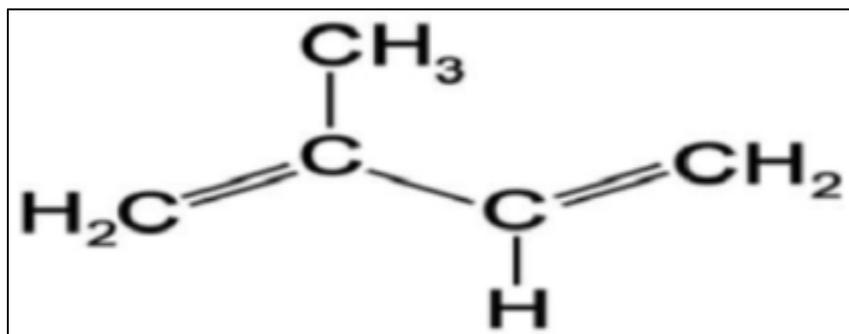


Figure 2 : Structure de l'unité isoprénique (C₅H₈) (Solène, 2012).

Il existe différents groupes de terpènes selon le nombre d'unités constitutives en C₅, on distingue les monoterpènes en C₁₀, les sesquiterpènes en C₁₅, les diterpènes en C₂₀, les sesterterpènes en C₂₅, les triterpènes en C₃₀ et les tétraterpènes en C₄₀ (Aldred, 2008).

La famille des terpènes comprend des hormones (Gibbérellines et acide abscissique), des pigments caroténoïdes (Carotène et xanthophylle), des stérols (Ergostérol, sitostérol, cholestérol), des dérivés de stérols (Hétérosides digitaliques), le latex (qui est à la base du caoutchouc naturel) ainsi qu'une grande partie des huiles essentielles qui confèrent aux plantes leur parfum ou leur goût (Hopkins, 2003).

C. Alcaloïdes :

Substances organiques basiques (donc contenant du carbone de l'hydrogène et souvent d'oxygène) de formules souvent assez compliquées pour un caractère commun la présence d'azote dans leurs formules chimiques ; cette présence d'azote leur confère une réaction basique, alcaline, d'où leurs noms d'alcaloïdes.

A ce jour, plus de 15 000 alcaloïdes différents ont été isolés. La classification des alcaloïdes tient compte de deux paramètres distincts : la position de l'atome d'azote au sein de la structure et les différentes fonctions qui en découlent, et la famille de plantes dont ils sont extraits. On compte cinq grandes classes d'alcaloïdes, chacune divisée en plusieurs sous familles : les alcaloïdes hétérocycliques, les alcaloïdes portant un atome d'azote exocyclique, les alcaloïdes de type

putrescine, spermidine et spermine, les alcaloïdes peptidiques et les alcaloïdes terpéniques et stéroïdiens.

Ils ont une action chimique remarquable sur le système nerveux central ou le système nerveux autonome sympathique et para sympathique (Verdrager, 1987). Parmi les alcaloïdes on cite la morphine, la coca et la caféine (Reven et al., 2000).

I.2. La phytothérapie :

I.2.1. Définition de la phytothérapie :

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques: «phuton» et «therapeia» qui signifient respectivement "plante" et "traitement". Ce qui signifie essentiellement «soigner avec les plantes». Elle peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (Wichtl et Anton, 2003).

La phytothérapie est la somme des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques, mentales ou le déséquilibre social. Elle est reliée à une expérience pratique et à des observations faites de génération en génération, et transmises de façon orale ou écrite (Croizat, 2001).

I.2.2. La phytothérapie en Algérie :

Avec une superficie de 2 381 741 km², l'Algérie est le plus grand pays riverain de la Méditerranée. Il est reconnu par sa diversité variétale en plantes médicinales et aromatiques, ainsi que leurs diverses utilisations populaires dans l'ensemble des terroirs du pays (Quezel et Santa, 1963). Ce sont des savoir-faire ancestraux transmis de génération en génération chez les populations, le plus souvent rurales.

C'est un héritage familial oral, est répandue dans toutes les tranches d'âge, avec une nette prédominance pour les 45-65 ans (54,91%). Les études montrent que les personnes les plus âgées ont davantage de connaissances en plantes médicinales que d'autres classes d'âges. L'expérience accumulée avec l'âge constitue la principale source d'information à l'échelle locale au sujet de l'usage des plantes en médecine traditionnelle. Ainsi des chiffres recueillis auprès du centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin de l'année 2009, l'Algérie comptait 1926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales (Sebai et Boudali, 2012).

L'Algérie compte environ 4300 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires. Elle recèle un grand nombre d'espèces classées en fonction de leur degré de rareté : 289 espèces assez rares, 647 espèces rares, 640 espèces très rares, 35 espèces rarissimes et 168 espèces endémiques (Hadjadj *et al.*, 2012).

I.2.3. Les différentes formes de la phytothérapie :

L'utilisation des plantes médicinales à des fins thérapeutiques est une pratique aussi vieille que l'histoire de l'humanité (JMJ, 2002). Cependant il existe différents types de phytothérapie :

I.2.3.1. Aromathérapie :

Est une thérapeutique qui utilise les extraits aromatiques de plantes (essences et ou huiles essentielles), ce sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.

I.2.3.2. Gemmothérapie :

Est une thérapeutique qui utilise les extraits alcooliques des tissus embryonnaires végétaux en croissance tel que jeunes pousses, bourgeons et les radicules.

I.2.3.3. Homéopathie :

L'homéopathie repose sur le principe qu'une même substance pouvant provoquer des symptômes d'une maladie chez une personne saine à des doses fortes, peut les faire disparaître chez une personne souffrant de cette même maladie si elle est utilisée à des doses minimales préparées selon des règles strictes, à partir d'une succession de dilution de teinture mère de la plante (Thuillier, 1994 ; Kunkele et Lobmeyer, 2007).

I.2.3.4. L'herboristerie :

Elle correspond à la méthode de la phytothérapie la plus classique et la plus ancienne, l'herboristerie se sert de la plante fraîche ou sèche soit entière, soit une partie de celle-ci (Ecorce, fruit fleur). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélules de poudre de plante sèche que le sujet avale (Besancon, 2012).

I.2.3.5. Phytothérapie pharmaceutique :

Utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats...etc (Strang, 2006).

I.2.4. Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales :

Les trois principes élémentaires de préparation des plantes sont : l'infusion, la décoction, et la macération. Cependant il existe parallèlement d'autres principes de préparation tel que : les cataplasmes de plantes médicinales, poudres, huiles essentiels...etc.

I.2.4.1. Infusion :

C'est la préparation la plus connue et la plus utilisée, une infusion est préparée en versant de l'eau bouillante sur une quantité spécifique de matière végétale, en laissant reposer la mixture pendant 10-15 minutes (Sofowora, 2010). Une infusion peut se conserver au réfrigérateur pendant 48 heures maximum.

I.2.4.2. Décoction :

Les plantes sont versées dans l'eau froide et portées à ébullition un temps plus ou moins long, deux ou trois minutes pour les feuilles, les tiges et les fruits ; cinq minutes ou plus pour les écorces et les racines (Pierre et Lis, 2007).

I.2.4.3. Macération :

Le liquide de macération peut être de l'eau, de l'alcool ou du vinaigre. Dans le cas de la macération à l'eau, les plantes doivent être versées dans le liquide froid ou tiède pendant quelques heures (10 ou 12 heures). Les macérations à l'eau ne doivent pas dépasser une douzaine heures par risque d'oxydation et de fermentation du liquide (Pierre et Lis, 2007).

I.2.4.4. Cataplasmes de plantes médicinales :

On chauffe la plante pendant 2 min ensuite la presser pour en extraire le liquide puis appliquer préalablement de l'huile sur la partie atteinte et recouvrir avec la plante encore chaude et bander, laisser agir 3h au max (Isrin, 2001). Les cataplasmes calment les douleurs musculaires et les névralgies, soulagent l'entorse, fractures, et permettent l'extraire le pus des plaies infectées, des ulcères et des furoncles.

I.2.4.5. Poudre :

Elle s'obtient en broyage de plantes desséchées ou de parties actives à l'aide de moulin ou du mortier. La poudre obtenue servir à la préparation des extrais, ou être délayées dans l'eau ou être mélangée à une nourriture (Aribi, 2012).

I.2.4.6. Huiles essentielles :

Ce sont des composés aromatiques volatils, possédant l'aspect huileux, obtenues à partir de plantes aromatiques par plusieurs procédés d'extraction (Burt, 2004). Ils ont une odeur et une

saveur généralement fortes, extraites à partir des différentes parties de certaines plantes aromatiques, par les méthodes de distillation, enfleurage, expression, solvant et par d'autres méthodes telle de dioxyde de carbone liquide à basse température pour l'extraction des agrumes (Belaiche, 1979 ; Valnet, 1984 ; Wichtel et Anthon, 1999 ; Santoyo et al., 2005). Ils n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs. Les éléments qui les constituent sont élaborés par des plantes dites plantes aromatiques, réparties dans un nombre limité de familles (Bruneton, 1999).

I.2.5. Les avantages de la phytothérapie :

La phytothérapie clinique présente de nombreux avantages, qui ont permis d'élargir le champ d'efficacité d'une approche thérapeutique, ainsi que son domaine d'activité. Elle présente essentiellement un avantage de multiplicité des principes actifs complémentaires permettant une utilisation à doses pharmacologiquement faibles voire physiologiques. Elle présente également un bénéfice des effets de synergie et de potentialisation de l'action thérapeutique de la plante, une excellente tolérance de la plante médicinale qui permet de minimiser les effets secondaires, les problèmes de rebond, de rétrocontrôles négatifs et de dépendance fréquemment rencontrés avec les médicaments de synthèse, et sans oublier l'aspect économique indéniable (rapport coût/efficacité). Ces caractéristiques sont accompagnées d'un autre aspect majeur qui est l'existence d'une harmonie physiologique entre les constituants de la plante et l'organisme humain. Les constituants d'origine végétale présentent une certaine analogie de structure moléculaire spatiale avec ceux de l'être humain (Bouzouita, 2016).

I.2.6. Toxicité, interactions des plantes médicinales et précautions d'emploi :

Les plantes médicinales sont utilisées dans diverses pratiques traditionnelles, par manque de validité, preuves expérimentales de recherches méticuleusement planifiées qui annulent leurs effets indésirables. Ces derniers temps, plusieurs effets indésirables ont été observés avec les plantes médicinales (Subramanian et al., 2018).

Selon Kahraman et ses collaborateurs (2020) certaines plantes contiennent des principes actifs qui peuvent être extrêmement puissants, d'autres sont toxiques à faible dose. Le fait que l'on n'utilise que des plantes ne signifie pas que cela est sans danger, la culture libre de certaines plantes est interdite dans certains pays.

La gravité des intoxications par les plantes dépend de nombreux facteurs : nature de la plante, partie consommée, quantité, prise à jeun ou non, âge et circonstances (Rhalem et al., 2010).

Parmi les toxicités majeures des plantes médicinales nous trouvons : néphrotoxicité, hépatotoxicité, cardiotoxicité, neurotoxicité, toxicité cutanée, le risque de contamination par des

substances nocives telles que des métaux lourds, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des dioxines, ainsi que des toxines naturelles ou des micro-organismes (Kahraman *et al.*, 2020).

La prise simultanée de plantes médicinales et de médicaments peut entraîner l'interaction des deux remèdes et l'apparition d'effets secondaires, parfois graves. Les personnes qui sont sous médication (extraits thyroïdiens, insuline et antidiabétiques oraux, statine hypocholestérolémiantes) doivent le signaler pour adapter l'heure de prise et éviter les interactions (Gayet, 2013).

De nombreux mécanismes jouent un rôle dans ces interactions, et les interactions sont observées dans deux types :

I.2.6.1. Les interactions pharmacocinétiques :

On pense que diverses interactions telles que le cytochrome P450, l'UDP-glucuronyl-transférase (UGT) et des protéines porteuses telles que la glycoprotéine P (P-gp) jouent un rôle dans ces interactions. Si le médicament se transforme en un métabolite actif, et le médicament à base de plantes induit l'enzyme responsable du métabolisme du premier médicament, une augmentation de l'effet médicamenteux ou de l'effet toxique peut être observée en raison de l'augmentation de la concentration efficace du métabolite (Kahraman *et al.*, 2020).

I.2.6.2. Les interactions pharmacodynamiques :

Si le médicament à base de plantes et le médicament affectent le même récepteur ou le même site, une interaction se produit et un effet synergique ou antagoniste peut se produire. Alors que l'effet du médicament augmente en raison de l'effet additif, l'effet du médicament diminue ou disparaît en raison de l'effet antagoniste. Par exemple, l'interaction plante-médicament est indésirable dans le traitement du cancer en raison de la relation dose-effet perpendiculaire et de la toxicité des agents chimiothérapeutiques. L'interaction avec d'autres médicaments, tels que l'antagonisme ou la synergie, et tests médicaux pouvant conduire à un diagnostic erroné.

Les interactions médicamenteuses à base de plantes sont généralement des interactions de type pharmacocinétique qui résultent d'une inhibition ou d'une induction enzymatique (Kahraman *et al.*, 2020).

I. STRESS OXYDANTS ET PLANTES MEDICINALES :

II.1. Stress oxydant :

II.1.1. Définition

Le terme de stress oxydant peut se définir par la rupture de l'homéostasie redox. C'est-à-dire qu'une surproduction des radicaux libres, des espèces réactives d'oxygène et de nitrogène, etc., ou alors un déficit des mécanismes de défense antioxydante (enzymatiques ou non), ou enfin la combinaison de ces deux phénomènes aboutit à une surexposition des molécules biologiques cibles vis-à-vis des réactions oxydatives dommageables (Scandalios, 2002).

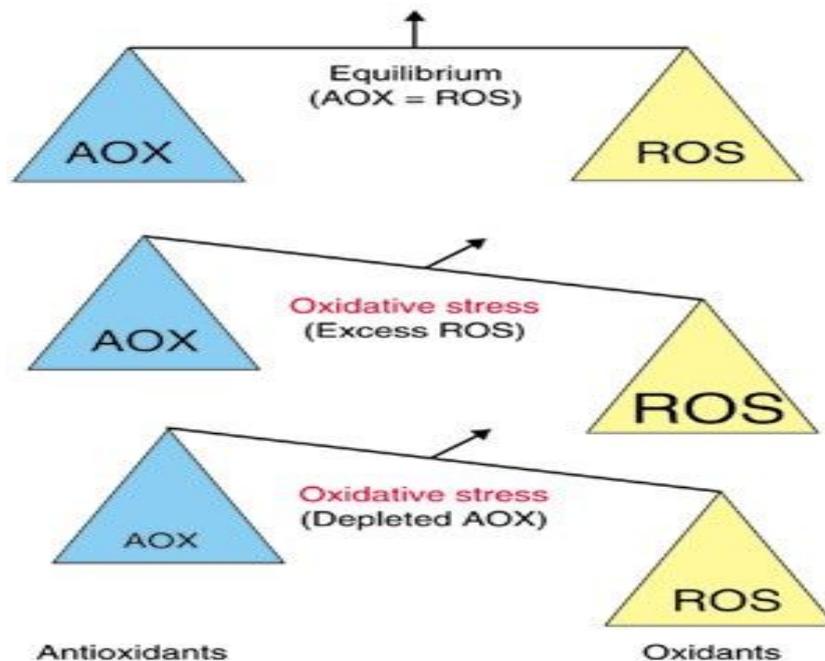


Figure 3 : Le stress oxydant AOX : antioxydant. ROS: reactive oxygen species (Scandalios, 2002)

En effet, l'accumulation d'entités oxydatives hautement réactives (ROS) est généralement cytotoxique. Ainsi, une installation chronique d'un stress oxydant, comme c'est le cas dans de nombreuses pathologies comme le cancer, le diabète, les maladies neurodégénératives etc., peut à terme provoquer d'importantes altérations cellulaires et tissulaires.

II.1.2. Mécanismes d'action des radicaux libres :

Un radical libre se définit comme toute molécule ou fragment d'une molécule possédant au moins un électron non apparié (célibataire) sur son orbitale externe (Tessier et Marconnet, 1995). Cette propriété lui confère une grande instabilité et par-là même réaction une extrême réactivité chimique (Halliwell et Gutteridge, 1992). Les radicaux libres les plus courants sont le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle et le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}).

D'autres molécules comme le peroxyde d'hydrogène (OH^\bullet) et l'ion peroxydrite (ONOO^-), sont des substances oxygénées réactives non radicalaires ; ce ne sont pas des radicaux libres mais des dérivés de radicaux libres (Ré et al., 2005).

Le principal danger des radicaux libres vient des dommages qu'ils peuvent provoquer lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants, tels que l'ADN, les lipides (peroxydation), les protéines...etc. Cette oxydation provoque des dommages sur tout l'organisme, accélérant le vieillissement (maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives, cancer, diabète...) et la dégradation des cellules et des tissus.

II.1.2.1. Peroxydation lipidique :

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde (ROO^\bullet), suffisamment réactif pour arracher un H^+ à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction (3).

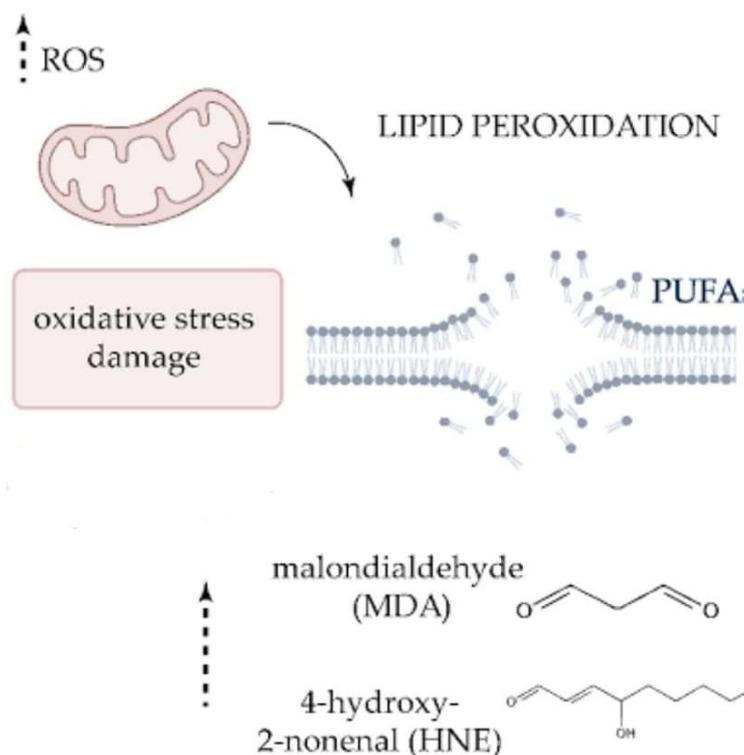


Figure 4 : Peroxydation lipidique (Rodríguez-García et al., 2020)

La peroxydation des lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes (Hong et al., 2004). Les peroxydes générés seront neutralisés par la glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonénel) dont les activités pro-athérogènes sont bien connues.

II.1.2.2. Oxydation des protéines :

Les protéines sont les constituants cellulaires les plus abondants et sont par conséquent des cibles importantes du stress oxydant (Hunt et Wolff, 1991 ; Thannickal et Fanburg, 2000).

Les modifications des structures primaire, secondaire et tertiaire des protéines par les ROS sont à la base de la formation de dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés (Pincemail et al., 1999).

II.1.2.3. Oxydation de l'ADN :

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque des espèces réactives d'oxygène. La petite taille, la solubilité dans l'eau et la faible réactivité de $O_2^{\cdot -}$ lui permettent d'être présent partout dans l'organisme et même dans le noyau des cellules. Le radical hydroxyle produit par sa décomposition peut causer des dommages aux acides nucléiques. Cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH^{\cdot} peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures de brins et des pontages ADNprotéines (Cadet et al., 2002 ; Favier, 2003).

La guanine, par exemple, peut réagir avec le radical hydroxyl OH^{\cdot} pour former la 8-hydroxy-2'déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (Haleng et al., 2007).

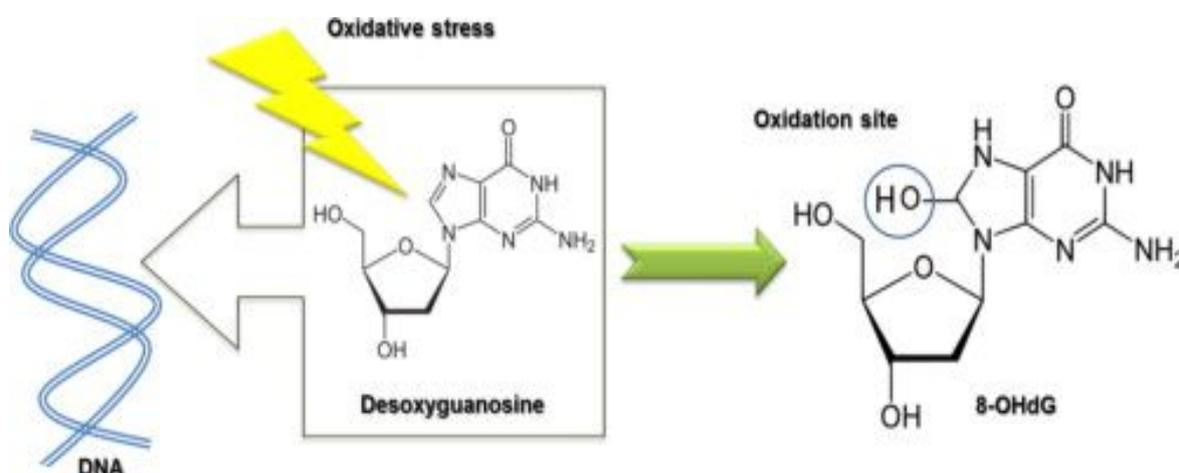


Figure 5 : Processus de formation de l'adduit 8-hydroxy-2'déoxyguanosine (Emam et al., 2014).

II.1.2.4. Oxydation de l'ARN :

L'ARN est plus exposé aux dommages oxydatifs que l'ADN, en raison de sa nature simple brin, l'absence d'un mécanisme de réparation active pour l'ARN oxydé, et moins de protection par

les protéines que l'ADN. Il est prouvé que l'ARN oxydé cause des erreurs dans la traduction, menant finalement à la production de protéines anormales. Ces protéines peuvent être responsables de la présence de maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer (Phaniendra et al., 2015).

II.1.2.5. Oxydation des glucides :

Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en reste pas moins que les ROS attaquent les mucopolysaccharides et, en particulier, les protéoglycanes du cartilage. D'autre part, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques en présence de traces métalliques et libérer des cétoaldéhydes, H₂O₂ et OH^{*}, qui provoquent la division des protéines ou leur glycation par addition de cétoaldéhyde et forment des produits de glycation avancée. Ce phénomène de glycosxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine (Favier, 2003).

II.1.3. Les antioxydants :

Un antioxydant est une molécule capable d'inhiber l'oxydation d'autres molécules. En termes d'alimentation, un antioxydant a été défini comme toute substance qui retarde, empêche ou supprime les dommages oxydatifs d'une molécule cible (Göçer et al., 2013 ; Çakmakçi et al., 2015).

Tous les organismes aérobies ont des défenses antioxydantes, notamment des enzymes et des constituants antioxydants pour éliminer ou réparer les molécules endommagées (Göçer et al., 2013).

Les antioxydants sont aussi des molécules naturellement produites par le corps ou bien apportées par l'alimentation pour combattre les effets toxiques des radicaux lors du stress oxydant (Halliwell et Gutteridge, 2008).

II.1.3.1. Les antioxydants endogènes :

A. Les antioxydants Enzymatiques :

Trois types d'enzymes antioxydantes sont mis en œuvre pour la destruction des espèces réactives de l'oxygène ; le superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. Les trois enzymes sont présentes dans le cytoplasme, le milieu extracellulaire et la mitochondrie. Ces enzymes jouent un rôle très important dans le maintien de la santé (Baba et McGrath, 2008).

- **Superoxyde dismutase (SOD) :**

Ce sont des métallo-enzymes à manganèse ou à cuivre et zinc présentes dans la mitochondrie. L'enzyme catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui pourra être pris en charge par des enzymes à activité peroxydase (**Baudin, 2006**).

- **Catalase (CAT) :**

La catalase est une enzyme intracellulaire et l'une des principales enzymes défensives antioxydantes principales, localisée principalement dans les peroxysomes, on la trouve également dans le cytoplasme et les mitochondries en faible quantités. Le foie, les reins et les globules rouges ont des niveaux importants de catalase. La CAT agit en catalysant la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, une fonction partagée avec la glutathion peroxydase, et la CAT nécessite du fer comme cofacteur pour une efficacité maximale (**Newsholme et al., 2007 ; Sharma et al., 2018**).

- **Glutathion peroxydase (GPx) :**

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H₂O₂ en H₂O et O₂. Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (**Mates et al., 1999**) selon la réaction suivante :



La régénération du GSH se produit par l'intermédiaire de la glutathion réductase (GR) dépendante du NADPH, formant un cycle redox (**Sharma et al., 2018**).

B. Les antioxydants non enzymatiques :

Ce sont des antioxydants capables de prévenir les dommages oxydatifs. Ils peuvent se comporter comme des piègeurs des radicaux libres par les interventions directes sur les molécules prooxydantes ou indirectement, en chélatant les métaux de transition, empêchant ainsi la réaction de Fenton. Ce type d'antioxydants possède un avantage considérable par rapport aux antioxydants enzymatiques (**Boubekri, 2014**). Du fait de leur petite taille, ils peuvent en effet pénétrer facilement au cœur des cellules et se localiser à proximité des cibles biologiques. Ce type d'antioxydants regroupe un grand nombre de substances hydrophiles ou lipophiles produits par l'organisme au cours de processus biosynthétiques ; on peut citer parmi les plus actifs : le glutathion, le NADPH, les dipeptides, l'acide urique, l'acide lipoïque ou la bilirubine (**Boubekri, 2014**).

II.1.3.1. Les antioxydants exogènes :

Les antioxydants exogènes sont classés dans deux catégories différentes ;

- ✓ Les antioxydants synthétiques.
- ✓ Les antioxydants naturels.

A. Les antioxydants synthétiques :

Les composés antioxydants synthétiques s'inspirent néanmoins d'agents antioxydants naturels. De puissants agents pharmacologiques de synthèse représentant des analogues de ces composés naturels sont actuellement en cours d'évaluation expérimentale (par exemple : chalcone synthétique et neuroprotection). Même un composé comme la Nacétylcystéine, qui est dotée d'une activité antioxydante intrinsèque, participe après hydrolyse à la synthèse d'un agent antioxydant naturel cellulaire aussi important que le glutathion. Certains agents antioxydants synthétiques, bien qu'imitant les molécules ou les défenses naturelles, sont dotés d'un potentiel antioxydant bien plus élevé que les référents naturels, comme le démontre la comparaison de la glutathion peroxydase (Gelé et *al.*, 2006).

B. Les antioxydants naturels :

Les antioxydants naturellement sont présents dans presque toutes les plantes, tous les micro-organismes, les champignons et même dans les tissus animaux. Le groupe le plus important d'antioxydants naturel comprend la vitamine E (tocophérol), les polyphénols et autres composés végétaux (Descamps, 2006)

II.2. Activités antioxydantes des plantes médicinales :

II.2.1. Antioxydants d'origine végétale et santé :

Outre les sources médicamenteuse et alimentaire, les plantes médicinales occupent actuellement une place de choix dans les intrants antioxydants, en particulier certaines familles chimiques.

Les polyphénols, composés naturels largement répandus dans le règne végétal, suscitent un grand intérêt pour leur action bénéfique. La principale caractéristique des polyphénols c'est qu'ils sont des agents antioxydants très puissants. En effet, ils sont capables de piéger les radicaux libres et d'activer les autres antioxydants présents dans le corps. Cette même activité antioxydante permet aux polyphénols de réguler les radicaux libres, comme l'oxyde nitrique qui favorise une bonne circulation sanguine, coordonne l'activité du système immunitaire avec celle du cerveau et module la communication entre les cellules de ce dernier. L'activité antioxydante des polyphénols peut s'exercer sur les transporteurs des lipides du sang et tout particulièrement sur le « mauvais » transporteur du cholestérol (les LDL ou les lipoprotéines de faible densité). Les polyphénols

empêchent ainsi la formation des LDL oxydés, formation qui rend place lors d'états pathologiques variés caractérisés par un stress oxydatif. Ils aident à combattre l'inflammation et réduisent la fragilité des capillaires, ils réduisent les effets du diabète et protègent la peau contre les rayons ultraviolets en diminuant les dommages causés par les rayons solaires. De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'une alimentation riche en polyphénols diminue le risque des maladies chroniques (Boubekri, 2014).

Les terpènes sont également connus par leur activité antioxydante. En effet, les terpènes alcènes tels que le terpinène et le caryophyllène protègent les membranes cellulaires de la peroxydation lipidique, ce qui est important pour le maintien de l'intégrité de l'épithélium contre les agents pro-oxydants externes, tels que les rayons UV, et interne tel que les produits résultants du métabolisme cellulaire (Burlando et al, 2010). Plusieurs études montrent que les huiles essentielles de nombreuses plante médicinales peuvent être utilisées pour prévenir le stress oxydatif qui contribue à de nombreuses maladies dégénératives.

L'activité antioxydante de la berbérine (un alcaloïde) a largement été démontrée. Cet alcaloïde peut piéger les ROS et les espèces réactives de l'azote (RNS), et inhiber la peroxydation lipidique. La berbérine protège contre l'oxydation des lipoprotéines de basse densité en diminuant (LDL) par l'augmentation de l'activité (up-régulation) et l'expression des récepteurs LDL dans le foie. Par ces mécanismes, il y a une meilleure absorption du LDL, ce qui contribue à la diminution du LDL circulant qui va finir par s'oxyder (Lee, 2007). Elle augmente également d'une manière significative l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et diminue de la formation d'anions superoxydes et de malondialdéhyde (MDA), par l'inhibition sélective de l'expression du gène « gp91phox » et l'activation de la SOD (Sarna et al., 2010).

II.2.2. Mécanismes d'action :

Les antioxydants naturellement présents dans les plantes peuvent agir selon divers mécanismes :

- ✓ Piégeage des radicaux libres ;
- ✓ Chélation des ions métalliques ;
- ✓ Inhibition enzymatique.

II.2.2.1. Piégeage des radicaux libres

Le piégeage des espèces oxydantes est un concept qui souligne que le potentiel oxydant d'un composé peut être piégé. En fait, l'agent antioxydant ne piège pas vraiment une espèce oxydante : il la réduit en un composé par définition moins oxydant et en pratique plus stable. Il

existe divers composés antioxydants d'origine végétale (flavones, resvératrol et autres polyphénols, caroténoïdes/lycopène) (Descamps, 2006).

Les polyphénols d'origine végétale, possèdent une structure chimique idéale pour le piégeage des radicaux libres, parce qu'ils possèdent :

- Des groupes phénoliques hydroxyles qui sont susceptibles de donner un atome d'hydrogène ou un électron au radical libre.
- Un système aromatique stabilisé par la résonance (Dai et Mumper, 2010).

II.2.2.2. La chélation de métaux :

Les métaux de transition dans leur état réduit peuvent participer à la réaction de Fenton. Toute stratégie qui élimine ou masque le métal en question a une valeur potentiellement antioxydante. Ce rôle est naturellement rempli par des protéines telles que la transferrine (qui lie le fer) et la céruloplasmine (qui lie le cuivre). Certains métabolites comme le citrate peuvent aussi fixer les métaux. Les chélateurs de métaux emprisonnent un des acteurs indispensables à la réaction de Fenton, à savoir le métal, notamment Fe^{2+} ou Fe^{3+} (précurseur du Fe^{2+} par réduction). Le complexe "chélateur-métal" peut encore servir d'intervenant dans la réaction de Fenton, mais lorsque la complexation est associée à une élimination du complexe hors de l'organisme (élimination urinaire ou digestive), il en résulte une diminution ou une disparition progressive du métal pouvant être complexé. Cette mesure conduit à réduire la contribution de la réaction de Fenton à la formation d'espèces hautement toxiques telles que le radical hydroxyle ou encore les radicaux alkoxyles (Descamps, 2006). Les flavonoïdes abondants dans les plantes et dans l'alimentation sont considérés comme de bons chélateurs des ions métalliques

II.2.2.3. Régulation enzymatique

Les plantes peuvent agir par des mécanismes bien plus diversifiés que la réduction directe des espèces réactives du stress oxydant, par exemple par inhibition des enzymes pro-oxydantes, par « up-regulation » de la biosynthèse des enzymes antioxydantes ou « down-régulation » de la biosynthèse d'enzymes pro-oxydantes et de protéines pro-inflammatoires (Dangles, 2020).

De nombreux polyphenol induisent l'activation de NRF2 (facteur nucléaire, érythroïde 2-like 2) et l'expression d'enzymes de la phase II qui sont sous le contrôle transcriptionnel de ce facteur. Les polyphenols peuvent inhiber la photooxydation de l'A₂E dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, qui est une source de stress oxydatif (Pawlowska et al., 2019).

II.2.3. Evaluation du potentiel antioxydant des plantes médicinales :

L'évaluation du potentiel antioxydant ou « total antioxydant capacity » (TAC) d'un aliment repose sur une première étape d'extraction au cours de laquelle l'aliment est typiquement broyé et mis en macération pendant quelques heures dans un mélange hydro-alcoolique. Après centrifugation et filtration, la fraction soluble est soumise à un ou plusieurs tests antioxydants de routine ; FRAP (Ferric reducing antioxidant power), ORAC (oxygen radical absorbance capacity), TEAC (Trolox équivalent antioxidant capacity) ou ABTS (2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline 6-sulphonate) et DPPH⁺ (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl)...etc (Dangles, 2020). Il est à indiquer que différentes méthodes donnent des résultats assez différents et devraient être appliquées préférentiellement pour la comparaison de produits similaires (Georgieva et al., 2010).

Ces tests comportent diverses limites :

- Ils ne mettent généralement pas en jeu une cible d'importance biologique à protéger comme les AGPI, tout au plus une cible fluorescente commode à détecter (ORAC) ;
- Ils évaluent la capacité des échantillons à réduire (transfert d'électron) des oxydants sans pertinence biologique : radicaux organiques colorés stables (DPPH⁺, ABTS^{•+} dans le test TEAC), radicaux peroxy hydrophiles issus de la décomposition thermique de composés diazoïques (ORAC), complexe coloré de l'ion Fe³⁺ (FRAP) ;
- Ils opèrent en général en milieu homogène et ignorent donc la possibilité de distribution des antioxydants dans diverses phases et interfaces ;
- Ils sont exclusivement basés sur la capacité réductrice des antioxydants, l'aptitude à complexer des ions métalliques n'est pas prise en compte ;
- Sauf adaptation spécifique, ils ne concernent que les antioxydants à caractère hydrophile (principalement, les polyphénols et la vitamine C) (Dangles, 2020).

II.3. Autres Activités Biologique des plantes médicinales :

II.3.1. Activité antidiabétique :

Une étude a révélé que 108 espèces végétales étaient généralement utilisées pour le traitement du diabète (Anm et al., 2014). Les polyphénols jouent un rôle dans la prévention et la gestion du DT2 grâce aux approches insulino-dépendantes, par exemple, la protection des cellules β des îlots pancréatiques, la réduction de l'apoptose des cellules, la promotion et prolifération cellulaire, atténuation du stress oxydatif, activation de la signalisation de l'insuline et stimulation pancréatique ainsi que les approches indépendantes de l'insuline incluant l'inhibition de l'absorption du glucose, l'inhibition des enzymes digestives, la régulation du microbiote intestinal

(Chongde et al., 2020). Les terpènes Inhibent α -1glucosidase et l'-amylase (Hou et al., 2009). Ce sont des hypoglycémians hypolipidémiques, inhibiteurs de la glucosidase (Suchitra, 2020).

II.3.2. Activité anticancéreuse :

La capacité anti-cancérogène est un effet préventif primaire des composés phénoliques ; ils retardent l'initiation et la progression des cancers en limitant la transformation des cellules normales, la croissance des tumeurs, l'angiogenèse et les métastases (Fereidoon et Judong, 2018). De plus, les composés phénoliques stimulent l'expression de protéines suppressives de tumeur tel que p53, l'homologue de la phosphatase et de la tensine (PTEN), p21 et p27 (Anantharaju et al., 2016). Les monoterpènes présents dans les huiles essentielles des plantes médicinales possèdent des propriétés antitumorales à large spectre, haute efficacité, et faiblement toxiques (Wenqiang et al., 2020). Les alcaloïdes peuvent supprimer la croissance des cellules leucémiques, réduire la survie des cellules en arrêtant le cycle cellulaire et induisant l'apoptose des cellules tumorales et l'arrêt du cycle cellulaire dans une lignée cellulaire lymphoïde B (Daniel et al., 2012).

II.3.3. Activité anti-inflammatoire :

Les flavonoïdes « polyphénols » ont montré leur capacité à inhiber les enzymes impliquées dans les voies des eicosanoïdes, y compris la phospholipase A2, les cyclooxygénases et lipoxygénases, limitant ainsi la production de médiateurs inflammatoires tels que prostaglandines et leucotriènes (Daniel et al., 2012). Les flavonoïdes peuvent également inhiber la production des cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), interleukines, et interféron- γ , ainsi que des agents chimiotactiques (Bibhabasu et al., 2008).

Plusieurs classes de terpènes se sont avérés inhiber soit la translocation nucléaire de l'hétérodimère p65 ou la liaison de NF- κ B à l'ADN par un mécanisme moléculaire incompris. Néanmoins, l'approche la plus efficace et sélective pour l'inhibition de l'activation de NF- κ B est assurée par des inhibiteurs de l'activité de la kinase IKK (Guido et al., 1998 ; Sonsoles et Heras, 2009).

Les alcaloïdes réduisent la transcription des l'IL-2 et de l'I κ B médiée par NF- κ B certains alcaloïdes réduisent les cytokines pro-inflammatoires, y compris le TNF- α , IL-13, IL-6, IL-8 et IFN- γ (Lakhan, 2011).

III. PRESENTATION DES PLANTES ETUDIEES :

III.1. Présentation de la plante *Artemisia herba alba* Asso :

III.1.1. Description et répartition géographique de la plante :

L'*Artemisia* est un genre très vaste et très diversifié, avec entre 200 et 400 espèces de plantes de la famille des *Asteraceae* (Yaniv et *al.*, 2011). Certaines plantes du genre *Artemisia* (*Asteraceae*) sont utilisées comme plantes médicinales dans la médecine populaire depuis les périodes antiques (Proksch, 2005 ; Messai, 2011). Parmi ces plantes se trouve l'*Artemisia herba alba* Asso (Armoise blanche en français, Chih en arabe), qui est également employée traditionnellement par la population algérienne.

L'*Artemisia herba alba* Asso est une plante spontanée très répandue en Afrique du nord et au moyen orient, elle affectionne les climats secs et chauds, et existe sous forme de peuplements importants dans les zones désertiques (Hurabielle et *al.*, 1981).

En Algérie, les steppes d'armoise blanche recouvrent 3 millions d'hectares et sont situées dans les étages aride et semi-aride frais, avec des précipitations variant de 100 à 300 mm (Djebaili et *al.*, 1989).

C'est une plante essentiellement fourragère, très appréciée par le bétail comme pâturage d'hiver. Elle présente une odeur caractéristique d'huile de thymol et un goût amer d'où son caractère astringent (Nabli, 1989 ; Messai, 2011).



Figure 6: La plante *Artemisia herba alba* Asso (ATLAS Sahara Maroc, 2017).

L'*Artemisia herba alba* est caractérisée par les critères morphologiques suivants : (Bouldjadj, 2009 ; Bezza et al., 2010).

- Plante herbacée vivace caractérisée par une odeur de thymol,
- Plante chamaephyte (plante basse dont les bourgeons se situent près du sol)
- Tiges ligneuses, de 20 à 40 cm, rigides, érigées, ramifiées et très feuillées.
- Feuilles divisées en languettes fines, blanches et laineuses,
- Fleures groupées en grappes à capitules très petites et ovoïdes de 1,5 à 3mm de diamètre de couleur jaune à rougeâtre,
- Fleuraison commence en juin et développé en septembre à décembre, fin d'été.

III.1.2. Systématique de la plante : (Vallès et Mc Arthur, 2001 ; Mohamed et al., 2010)

- **Règne** : Plantae
- **Sous-règne** : Tracheobionta
- **Embranchement** : Spermatophyta
- **Division** : Magnoliophyta
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Ordre** : Asterales
- **Famille** : Asteraceae
- **Sous-famille** :Asteroideae
- **Genre** : Artemisia L.
- **Sous-genre** : Seriphidium
- **Espèces** : *Artemisia herba-alba* Asso

III.1.3. Utilisation thérapeutique

En générale, le genre *Artemisia* a été très utilisé dans la médecine traditionnelle ainsi que dans la médecine moderne pour traiter plusieurs maladies telles que les infections urinaires (Bencheqroun et al., 2012), le diabète (Bouldjadj, 2009), l'hypertension artériel (Mohamed et al., 2010), les troubles gastriques tels que la diarrhée et les douleurs abdominales, la cicatrisation des plaies externes (Seddik, 2010), la bronchite, l'abcès et comme vermifuge (Gharabi et al., 2008).

III.1.4. Toxicité de la plante :

Peu d'études ont révélé la toxicité d'*Artemisia Herba-alba*. Des Traitements chroniques avec l'extrait aqueux de la plante ont induit une réduction des divisions des cellules de moelle osseuse avec induction des échanges de chromatides sœurs et la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse et les cellules sanguines périphériques.

L'extrait aqueux d'*Artemisia Herba alba* Asso a des effets à la fois génotoxiques et cytotoxiques sur les cellules des mammifères, en particulier à des concentrations élevées (Abderrahman et Shbailat, 2014). Une autre étude récente, a révélé que l'*Artemisia herba alba* provoque une insuffisance rénale aiguë (Brown, 2017).

La thuyone constitue la substance bioactive la plus toxique dans l'armoise blanche, sa forme la plus toxique est l'alpha-thuyone qui à des doses importantes présente un risque neurotoxique convulsivant et un risque hémorragique abortive (Aidoud, 1983).

III.2. Présentation de la plante *Ajuga. Iva* (L):

III.2.1. Description et répartition géographique de la plante :

Le nom *Ajuga* vient du mot latin "Jugum" : joug. Avec le suffixe "a": sans joug, du fait que la corolle est dépourvue de lèvre supérieure. *Iva*, est un ancien nom féminin latin qui est utilisé pour la première fois pour cette plante (Ghedira et al., 1991). En Algérie l'*Ajuga. Iva* (L) est connu sous le nom de « Chendgoura » en Arabe (Taleb-Senouci et al., 2009) ; Taftelba en Berber ; Ivette, Petit if, Bugle en Français ; Musky bugle en Anglais (Halimi, 2004 ; Ghedira et al., 1991).

L'ivette musquée pousse dans différentes parties du monde, principalement dans les zones tempérées et chaudes. L'*Ajuga. Iva* (L) est une espèce commune en Afrique du Nord qui est largement distribué dans la région méditerranéenne, particulièrement au Maroc, en Tunisie, en Egypte, en Europe du Sud et très répandue dans les pelouses et les forêts du tell algérien (Halimi, 2004).



Figure 7 : La plante *Ajuga. Iva* (L) (Bendif, 2017).

L'*Ajuga. Iva* (L) est une petite plante vivace de goût amer de 5-10 cm, à tiges vertes rampantes et velues, à feuilles vertes de 14-25 mm de longueur, linéaires, denses et couvertes de duvets. Les fleurs sont violettes, roses, ou jaunes, de 20 mm de longueur, la lèvre supérieure de la corolle est réduite ou absente et la lèvre inférieure est divisée en trois lobes velus. Les lobes latéraux sont petits, alors que le lobe central est relativement plus large décoré dans sa base par un axe central jaunâtre avec des spots de la même couleur de la fleur, généralement en violet. A l'intérieur de la fleur il y a quatre étamines liées à quatre carpelles noirs. (<https://agronomie.info/fr/plante-medicinale-ajuga-iva-l/>)

III.2.2. Systématique de la plante :

- Règne : Plantae
- Embranchement : Spermatophyta (Angiospermae)
- Sous embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotyledones
- Ordre : Tubiflorae
- Famille : Lamiaceae / Labiatae
- Genre : *Ajuga*
- Espèce : *Ajuga iva*

III.2.3. Utilisation thérapeutique :

Les espèces d'*Ajuga* sont utilisées dans la médecine traditionnelle dans le monde entier contre certaines maladies telles que la goutte, le rhumatisme, le paludisme, l'asthme et les maladies gastro-intestinales (Israili et Lyoussi, 2009 ; Zerroug, 2011; Sivanesanet et al., 2016).

Dans la médecine traditionnelle algérienne, la partie aérienne d'*Ajuga iva* (L.) est utilisée pour une variété des maladies et troubles mentaux, tels que diabète, estomac et troubles intestinales, entérite, sinusite, des maux de tête, rhumatisme, la goutte, l'asthme, le paludisme, les ulcères, Antibactérien et anti-appétant (Halimi, 2004 ; Chenni et al., 2007 ; Taleb-Senouci et al., 2009).

Plusieurs espèces d'*Ajuga* ont été utilisées aussi en médecine traditionnelle africaine et asiatique, à l'est Afrique, les plantes du ce genre ont été employées comme remède contre la fièvre, les maux de dents, la dysenterie et l'hypertension artérielle, et dans la pharmacopée chinoise, ils sont connus pour leur effet diurétique et anthelminthique (El-Hilaly et al., 2004 ; Halimi, 2004).

La richesse de l'ivette lui donne plusieurs propriétés prouvées scientifiquement c'est un agent antioxydant (Taleb-Senoucia et al., 2009), la puissance du pouvoir anti radicalaire de la plante est associée à sa richesse en composés phénoliques (Boukada et al., 2021).

Il a été conclu que l'iridoïdes de l'*Ajuga iva* peut jouer un rôle important dans la suppression du stress oxydatif causé par le cholestérol alimentaire et par conséquent, peut être utile pour la prévention et / ou le traitement précoce de l'hypercholestérolémie (Bouderbala et al., 2010).

Le screening pharmacologique réalisé *in vivo* et *in vitro* démontre qu'*Ajuga iva* est dotée d'un large spectre d'activités pharmacologiques ; elle est antihypertensive ; vasodilatatrice (El-Hilaly et al., 2004).

En usage externe, elle est souvent employée en applications locales contre les rhumatismes, comme antiseptique et cicatrisante sur les plaies (Dellile, 2013 ; Halimi, 2014), comme un traitement de longue durée (plusieurs semaines) dans le cas de stérilité féminine, et contre les douleurs rhumatismales, les règles douloureuses, antidiabétique, anticancéreuse, vermifuge et réchauffant (Diafat et al., 2016) également pour les troubles gastro-intestinaux (El Hilaly et al., 2004) et les troubles de l'estomac.

III.2.4. Toxicité de la plante :

La consommation de l'ivette par des personnes normales ; n'aboutit pas à la réduction de leurs glycémies, alors qu'elle a un effet hypoglycémiant chez les personnes diabétiques (El Hilaly et al., 2004). Par voie orale, la DL50 est supérieure à 14g/kg PC tandis que celle de la voie intrapéritonéale est d'environ 3,6g/kg PC. Quant au traitement chronique (jusqu'à 600 mg/Kg PC) n'occasionne aucun effet néfaste sur les paramètres biochimiques et hématologiques. L'analyse histologiques des organes vitaux reflète des structures anatomo-morphologiques normales (El Hilaly et al., 2007), les DL50 montrent que les flavonoïdes d'*Ajuga iva* (L) ne sont pas toxiques du fait de leurs valeurs élevées (3600 mg/kg pour les souris et 4800 mg/kg pour les rats) (Bennaghmouch et al., 2001).

Matériel **et méthodes**

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel :

I.1. Matériel végétal :

Les deux espèces sélectionnées « *L'Artemisia herba alba Asso et l'Ajuga iva* » ont été achetées d'un herboriste situé au niveau de la wilaya de Constantine. La partie aérienne de chaque plante (feuilles, fleurs et tiges) est ensuite lavé puis séché à l'air libre et à l'ombre pendant 21 jours. Devenue sèche, la partie aérienne de chaque plante est moulue, stockée dans des bocaux fermés hermétiquement et placée dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur avant son utilisation.

I.2. Matériel animal :

Les 24 rats utilisés dans cette expérimentation sont des rats mâles adultes de souche *Wistar Albinos*, pesant entre 150 et 270 g (au début de l'expérimentation), issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université des frères Mentouri Constantine 1. Les rats sont logés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable de dimensions (36cm ×25cm) où chaque cage regroupe 5 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture « type d'aliment standard, fournies par l'Office National des Animaux du Bétail de Ain M'Lila (ONAB) ».

Avant leur utilisation les rats subissent une période d'adaptation de deux semaines au niveau de l'animalerie à une température ambiante (de 20 à 24°C) et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique. La litière utilisée est de la sciure renouvelée 3 fois par semaine pour garder le bon conditionnement hygiénique des rats.

Les rats sont maintenus à une température ambiante (de 20 à 24°C) et photopériode de 12h/12h. Les rats ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation

I.3. Réactifs :

- Les solvants organiques utilisés dans les différents compartiments de cette étude sont de grade analytique (Le méthanol, l'éthanol,) ont été fournis par *Sigma- Aldrich*.
- Les différents acides sont : l'acide gallique et l'acide Tannique Acide ascorbique de *Sigma*, trichloroacétique (TCA) Acide sulfurique H₂SO₄ de *Biochem*.
- Les réactifs chimiques sont : le trichlorure d'aluminium (AlCl₃·6H₂O), Chlorure de fer (FeCl₃), Molybdate d'ammonium, le phosphate de sodium (Na₃PO₄), le DPPH, le BHA, le Trolox, la quercétine ont été fournis par *Sigma-Aldrich*, le Folin-Ciocalteu (FCR) par *Biochem*.

- Les sels sont : Bicarbonate de sodium (Na_2CO_3), Sodium phosphate dibasique (Na_2HPO_4), potassium phosphate dibasique (K_2HPO_4), potassium dihydrogène phosphate (KH_2PO_4) de *Sigma*, sodium dihydrogène phosphate (NaH_2PO_4) de *Labosi*.

I.4. Appareils :

- pH mètre (*Meter Lab –PHM210*)
- Centrifugeuse (*Sigma 3K30*)
- Spectrophotomètre (*Perkin Elmer- UV/Vis Lambda 25*)
- Bain-marie (*MEMMERT*)
- Etuve (*MEMMERT*)
- Balance de précision (*Explorer OHAUS*)
- Agitateur avec plaque chauffante (*Kika werk- RCT basic*)

II. Méthodes :

II.1. Méthodes d'extraction :

II.1.1. Préparation des extraits aqueux infusés :

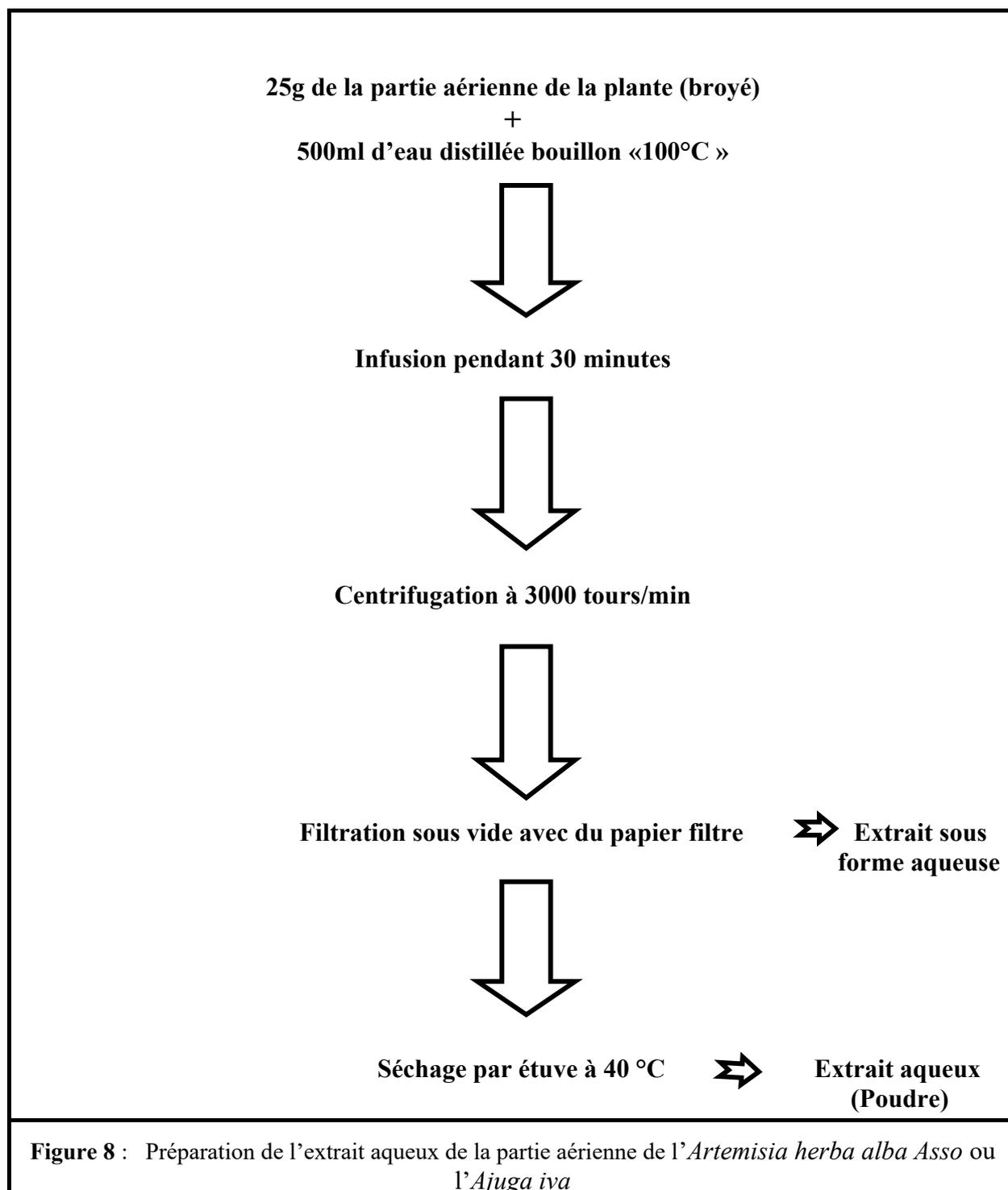
L'extraction des substances bioactives contenues dans la partie aérienne des plantes (*Artemisia herba alba Asso* et l'*Ajuga iva*) est réalisée par infusion dans l'eau distillée bouillon. 50 g de poudre de la partie aérienne de la plante est additionné à 500 ml d'eau distillée bouillon (**Bouldjedj, 2009**).

Après broyage de la partie aérienne de la plante par un moulin à café et chauffage de l'eau distillée à 100°C par un bec benzène ; 50 g de poudre de la plante (*Artemisia herba alba Asso* ou *Ajuga iva*) sont additionnés à 500 ml d'eau distillée bouillon puis laissé 30 minutes pour infusion avec agitation de temps en temps.

L'infusion obtenu est ensuite filtrée trois fois sur du coton hydrophile, centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 minutes pour se débarrasser des débris puis filtré sous vide à l'aide du papier Wattman N°1.

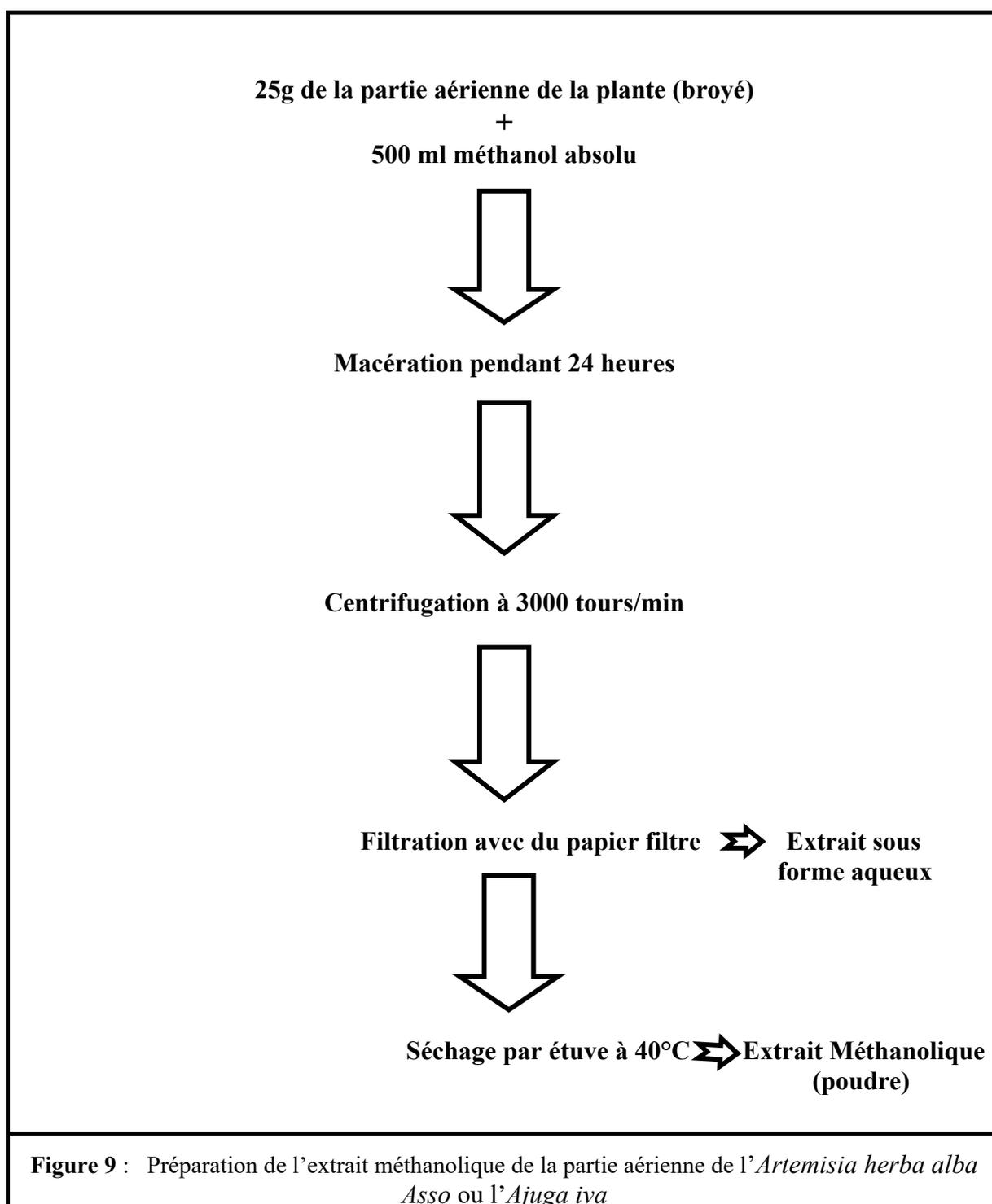
Le filtrat récupéré est versé dans des boîtes de pétri en verre et séché à l'étuve à 40 °C afin de protéger les molécules extraites de la partie aérienne de l'*Artemisia herba alba Asso* et de l'*Ajuga iva*. La poudre obtenue constitue l'extrait aqueux de la plante et stockée à -20°C.

L'extraction est faite au niveau du laboratoire de Génie Microbiologique et Applications de l'université des Frères Mentouri Constantine1.



II.1.2. Préparation de l'extrait méthanolique :

L'extrait méthanolique est obtenu par macération de 50 g de la poudre de la partie aérienne de chaque plante dans 500 ml de méthanol absolu pendant 24 heures à l'aide d'un agitateur magnétique (Guede-Guina et al., 1993). La solution obtenue est filtrée trois fois sur du coton hydrophile, centrifugé à 1000 tours/min pendant 10 minutes et filtré sur papier filtre Wattman N°1, puis séchée à l'étuve à 40 °C. La poudre obtenue constitue l'extrait méthanolique de la plante.



II.1.3. Rendement de l'extraction :

Le rendement désigne la masse de l'extrait déterminée après séchage, et exprimé en pourcentage (%) par rapport à la masse initiale de la poudre soumise à l'extraction.

Il est calculé suivant la formule présentée ci-dessous :

$$R (\%) = [M / M0] \times 100$$

- **R : (%)** : Rendement exprimé en %
- **M** : Masse en gramme de l'extrait sec obtenu
- **M0** : Masse en gramme de la poudre végétale utilisée (50g)

II.2. Méthodes de caractérisation quantitative des polyphénols et des flavonoïdes :

La caractérisation quantitative des différentes phases de la plantes a été réalisée de la manière suivante :

II.2.1. Dosage des polyphénols totaux :

Le dosage des polyphénols totaux par la méthode utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu a été décrite en 1965 par Singleton et Rossi. Depuis, son utilisation s'est largement répandue pour caractériser les extraits végétaux d'origines plus diverses.

II.2.1.1. Principe :

La teneur en phénols totaux des extraits a été déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteu, qui en milieu alcalin se réduit en oxyde de tungsten et de molybdène donnant une couleur bleue en présence des phénols. La coloration produite, dont l'absorption maximum à environ 760-765 nm est proportionnelle à la quantité de polyphénols présents dans les extraits végétaux (Boizot et Charpentier, 2006).

II.2.1.2. Méthode de dosage :

Les polyphénols totaux ont été déterminés par spectrophotométrie, suivant le protocole appliqué en 2006 par Wong et ses collaborateurs.

125 µl d'extrait végétal dilué dans le méthanol est mélangé avec 500 µl d'eau distillée et 125 µL de réactif de Folin Ciocalteu (FCR). Après 5 minutes, 1250 µl de 2% de carbonate de sodium (Na_2CO_3) et 1000 µl d'eau distillée sont ajoutés. Après une incubation du mélange réactionnel pendant 90 minutes à température ambiante et à l'obscurité, l'absorbance est mesurée à une longueur d'onde $\lambda_{\text{max}} = 760$ nanomètres avec un spectrophotomètre Perkin Elmer- *UV/Vis Lambda 25*.

La courbe d'étalonnage est effectuée par l'acide gallique ainsi que l'acide tannique à différentes concentrations (0-500µg/ml), dans les mêmes conditions et les mêmes étapes du dosage. Les résultats sont ainsi exprimés en mg d'équivalent d'acide gallique par 1 g poids sec de l'extrait (mg EAG/g EXT). Toutes les mesures sont répétées 3 fois.

II.2.2. Dosage des flavonoïdes totaux :

II.2.2.1. Principe :

Le dosage des flavonoïdes totaux a été effectué par la méthode du trichlorure d'Aluminium (AlCl_3) en utilisant le quercétine comme étalon. La quantification des flavonoïdes a été effectuée par une méthode basée sur la formation d'un complexe très stable, entre le chlorure d'aluminium et les atomes d'oxygène présent sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes (Lagnika, 2005).

II.2.2.2. Méthode de dosage :

Brièvement, un millilitre d'extrait préparé dans du méthanol est ajouté à 1ml de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Solution méthanolique de 2%). Après 1 heure de réaction, l'absorbance est lue à 415 nm.

La courbe d'étalonnage est effectuée par la quercétine à différentes concentrations (0- 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), dans les mêmes conditions et les mêmes étapes du dosage. Les résultats sont ainsi exprimés en mg d'équivalent de quercétine par 1 g poids sec de l'extrait (mg EQU/g EXT). Toutes les mesures sont répétées 3 fois.

II.3. METHODES DE DOSAGE DES ACTIVITES ANTIOXYDANTE *IN VITRO* :

II.3.1. Le test de piégeage du radical DPPH (Diphenylpicrylhydrazyl) :

II.3.1.1. Principe :

Ce test est utilisé afin d'analyser l'activité antioxydante de divers composés. le DPPH se caractérise par sa capacité à produire des radicaux libres stables dû à la délocalisation des électrons libres au sein de la molécule.

La présence de ces radicaux DPPH \cdot donne lieu à une coloration violette foncée de la solution. La réduction des radicaux DPPH \cdot entraîne une décoloration de la solution (du violet au jaune) ; ceci permet de suivre la cinétique de décoloration à 517 nm par spectrophotométrie.

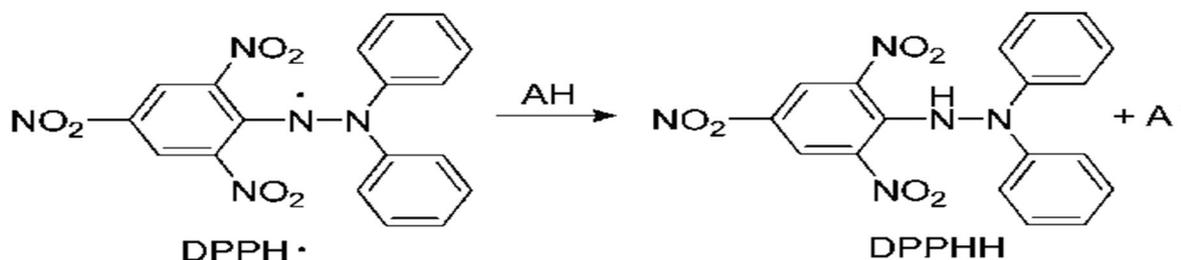


Figure 10 : Equation du radical DPPH transformé en DPPHH (Massaro et al., 2016)

II.3.1.2. Méthode de dosage :

Dans notre étude, ce test a été évalué suivant le protocole appliqué en 2007 par Kuramasamy et ses collaborateurs. Brièvement, 1 ml d'une solution méthanolique de DPPH (0,2

mM) a été mélangé avec 1 ml de différentes dilutions des extraits des plantes (0-1 mg/ml). Le mélange obtenu est ensuite gardé à l'abri de la lumière à la température ambiante pendant 30 minutes. Puis l'absorbance est mesurée à 517 nm contre un témoin composé de 1 ml de la solution de DPPH et de 1 ml de méthanol.

Les échantillons, les témoins (l'acide ascorbique, la quercétine, le BHA, et le trolox) et le blanc sont préparés dans le méthanol. La décroissance de l'absorbance est mesurée au spectrophotomètre et le % PI (pourcentage d'inhibition) est calculé suivant la formule ci-dessous

$$\% \text{ PI} = \frac{\text{Densité optique de blanc} - \text{Densité optique de l'échantillon}}{\text{Densité optique de blanc}} \times 100$$

La réalisation de la cinétique de cette activité permet de déterminer les concentrations qui correspondent à 50 % d'inhibition (IC50) ; la valeur de IC50 la plus faible correspond à l'efficacité de l'extrait la plus élevée. La valeur de l'IC50 est exprimée en µg/ml (3 répétitions pour chaque concentration).

II.3.2. Dosage de la capacité antioxydante totale « Test de phosphomolybdate » :

Le test du PPM (PhosphoMolybdate) est une variante du test au DPPH. Au cours de ce test, hydrogène et l'électron sont transférés du composé réducteur (extrait-antioxydant) vers le complexe oxydant (PPM). Ce transfert dépend du potentiel redox, du pH du milieu et de la structure du composé antioxydant.

II.3.2.1. Principe :

Le test est basé sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate MoO_4^{2-} à molybdène Mo (V) MoO^{2+} en présence de l'extrait ou d'un agent antioxydant. Cette réduction se matérialise par la formation d'un complexe verdâtre (phosphate/ Mo (V)) à un pH acide (Prieto et al., 1999). On mesure l'augmentation de la coloration du complexe molybdène (VI) en présence d'antioxydant. A la différence des autres tests, ce test permet non seulement de quantifier l'apport de l'activité antioxydante des polyphénols mais aussi d'autres composés antioxydants tel que les vitamines (C, E...).

II.3.2.2. Méthode de dosage :

La méthode consiste à mélanger dans un tube 300 µl de chaque extrait, à différentes concentrations, à 3000 µl d'un réactif composé de H_2SO_4 (0,6 M), de Na_2PO_4 (28 mM) et du molybdate d'ammonium (4 mM). Le tube est ensuite bien fermé puis incubé à 95°C pendant 90

minutes. Après les avoir refroidis, l'absorbance est mesurée à 695 nm. Le témoin est constitué de 300 μ l de méthanol mélangé avec 3000 μ l du réactif mentionné ci-dessus.

Les échantillons et les témoins sont incubés dans les mêmes conditions. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent acide ascorbique par gramme de matière sèche de l'extrait (mg AA/g EXT).

II.3.3. Dosage du pouvoir réducteur « FRAP » :

Le pouvoir réducteur du fer (Fe^{3+}) dans les extraits est déterminé selon la méthode décrite par Oyaizu (1986).

II.3.3.1. Principe :

Cette méthode est basée sur la réduction de l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}) et évalue le pouvoir réducteur des composés (Ou *et al.*, 2001). La présence des réducteurs (AH) dans les extraits des plantes provoque la réduction de Fe^{3+} / complexe ferricyanide à la forme ferreux. Par conséquent, le Fe^{2+} peut être évalué en mesurant et en surveillant l'augmentation de la densité de la couleur bleu cyanée dans le milieu réactionnel à 700 nm (Chung *et al.*, 2002). En effet, le système $\text{FeCl}_3/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ confère à la méthode la sensibilité pour la détermination «semi quantitative» des concentrations des antioxydants, qui participent à la réaction redox (Amarowicz *et al.*, 2004).

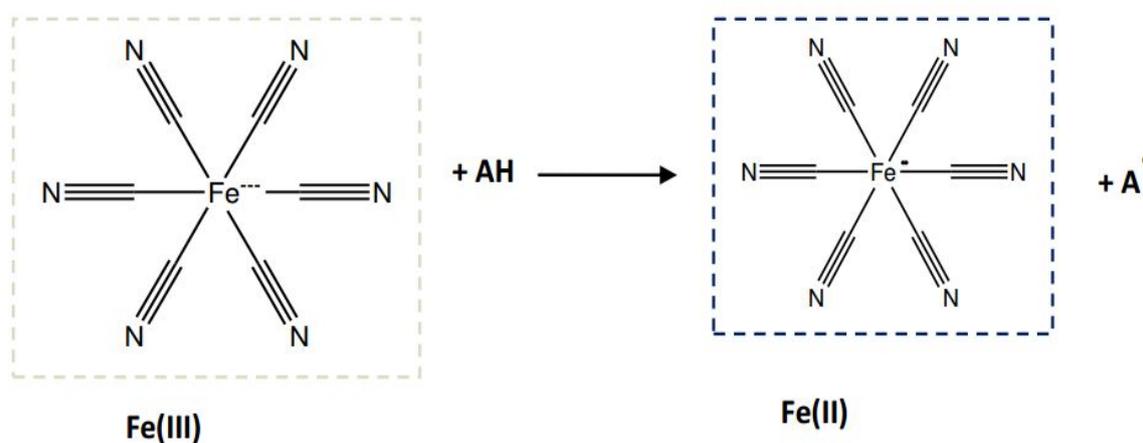


Figure 11 : Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP entre le complexe ferricyanide ferrique Fe (III) et un antioxydant (AH)

II.3.3.2. Méthode de dosage :

Le protocole utilisé au laboratoire est basé sur celui décrit par Oyaizu (1986). Dans des tubes à essai en verre contenant 200 μ l de solution d'échantillon à différentes concentrations, ont été ajoutés 500 μ l de tampon phosphate (0,2M : pH 6,6) puis 500 μ l de potassium hexacyanoferrate [$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$] 1% dans l'eau distillée. L'ensemble est chauffé à 50°C au bain marie pendant 20

minutes. Un volume de 500 µl d'acide trichloracétique (10%) est ensuite ajouté et le mélange est centrifugé à 3000 rpm pendant 10 minutes. Un aliquote de 500 µL de surnageant est transféré dans un autre tube auquel ont été ajoutés 500 µl d'eau distillée et 100 µl de FeCl₃ 1% fraîchement préparé dans de l'eau distillée. Un blanc sans échantillon est préparé dans les mêmes conditions en remplaçant l'extrait par méthanol.

La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700 nm contre un blanc semblablement préparé, en remplaçant l'extrait par le méthanol qui permet de calibrer l'appareil (UV-VIS spectrophotomètre). Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard ; l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés.

II.4. Méthodes de l'étude de l'effet anti-hyperglycémiant des extrait aqueux des plantes :

II.4.1. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT) :

L'hyperglycémie est provoquée par l'administration par voie orale de glucose aux rats à jeun à la dose de 2 g/kg de poids corporel. Pour cette étude, 36 rats sont repartis en 6 lots de 6 rats.

- **Groupe 1 (6rats) :** Contrôles positifs qui reçoivent par voie orale de l'eau distillée (4ml/kg), et 30 minutes après, 2g/kg de glucose.
- **Groupe 2 (6rats) :** Les rats reçoivent par gavage l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* en raison de 200 mg/kg et 30 min après, 2g/kg de glucose.
- **Groupe 3 (6rats) :** Les rats reçoivent par gavage l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* en raison de 400 mg/kg et 30 min après, 2g/kg de glucose.
- **Groupe 4 (6rats) :** Qui reçoivent par voie orale l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* à la dose de 200 mg/kg, puis 2 g/kg de glucose 30 minutes après.
- **Groupe 5 (6rats) :** Qui reçoivent par voie orale l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* à la dose de 400 mg/kg, puis 2 g/kg de glucose 30 minutes après.
- **Groupe 6 (6rats) :** Des rats qui reçoivent par voie orale la Diaglinide (10mg/kg), puis 2 g/kg de glucose 30 minutes après.

La glycémie des rats de chaque groupe est mesurée juste avant l'administration des substances ou de l'eau distillée puis, après le traitement, à des intervalles de 30 minutes, pendant 2 heures et 30 minutes. Le pourcentage d'induction de l'hyperglycémie et le pourcentage de réduction de l'hyperglycémie provoquée sont ensuite calculés.

Le prélèvement est effectué sur la queue du rat et la glycémie a été mesurée à l'aide de bandelettes de test de glycémie et d'un glucomètre (Kit Check 3).

II.5. Evaluation statistique

Les courbes et les histogrammes sont tracés par le Microsoft Excel 2019. Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Les valeurs d'IC50 (concentration inhibitrice à 50%) sont calculées par la méthode de régression linéaire à partir de la courbe [% inhibition = f (concentrations)].

Résultats **et discussion**

I. Rendement de l'extraction :

L'extraction de la partie aérienne d'*Artemisia herba alba Asso* et d'*Ajuga iva* par le méthanol et par l'eau distillée à chaud a permis d'obtenir des extraits de différentes couleurs, qui sont conservés au frais dans des flacons ombrés jusqu'à leur utilisation.

Les résultats des rendements et caractéristiques des extraits aqueux et méthanoliques des deux plantes sont représentés dans le **tableau numéro 1**.

Tableau 1 : Rendement et caractéristiques des extraits aqueux et méthanolique des plantes étudiées :

Le poids du matériel végétal en (g)	Les extraits	Aspet	Couleur	Le poids des extraits poudre en (g)	Le rendement en (%)
50	EXT AQ ART	Poudre	Marron foncé	5,66 g	11,32±0,28
	EXT MetOH ART	Poudre	Vert foncé	3,46 g	6,93±0,65
	EXT AQ AJU	Poudre	Jaune	4,04g	8,08±0,02
	EXT MetOH AJU	Poudre	Vert foncé	2,77 g	5,54±0,28

Les résultats obtenus montrent que l'extraits aqueux des parties aériennes de la plante *Artemisia herba alba asso* a un meilleur rendement (11,32± 0,28) par rapport à l'extrait méthanolique de la même plante (6,93± 0,65). Nos résultats s'accordent à ceux obtenus par Medjili et Zaghdane (2018) qui ont trouvé que l'extrait aqueux était plus rentable avec un pourcentage de 17% et l'extrait méthanolique avec le pourcentage de 10,8%.

Le rendement d'extraction obtenu par infusion de la plante *Ajuga iva* (8,08 ± 0,02) était plus élevé que celui obtenu par macération dans le méthanol (5,54 ± 0,28). Ces valeurs sont largement inférieures à ceux obtenus par Bougandoura (2011) et Bendif (2017) (25% ; 23,58% respectivement pour extrait aqueux).

Majhenic et ses collaborateurs (2007) dans leurs travaux sur l'activité antioxydante et antimicrobienne des extraits de graines de *Guarana*, suggèrent que l'extraction par les solvants à température élevée permet d'obtenir des rendements plus élevés en extraits secs que lorsqu'ils sont obtenus à température ambiante et qu'ils sont plus élevés pour l'extrait aqueux que méthanolique.

Cependant il reste difficile de comparer les résultats d'extraction avec ceux qui figurent dans la bibliographie car le rendement n'est que relative et semble être lié aux propriétés génétiques ainsi qu'à l'origine géographique, la méthode d'extraction, les conditions et à la durée de stockage, la période de la récolte ... etc.

II. Caractérisation quantitative des extraits de plantes :

II.1. Teneur des extraits en polyphénols :

Le dosage des polyphénols totaux est déterminé par spectrophotométrie utilisant la méthode du réactif de Folin-Ciocalteu.

Les résultats obtenus pour le dosage des polyphénols sont exprimés en mg équivalent acide gallique par g d'extrait (mg EAG/g d'extrait) en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée par l'acide gallique suivante (**figure12**) : $y=0,0035x-0,387$ avec un coefficient de corrélation $R^2= 0,9909$.

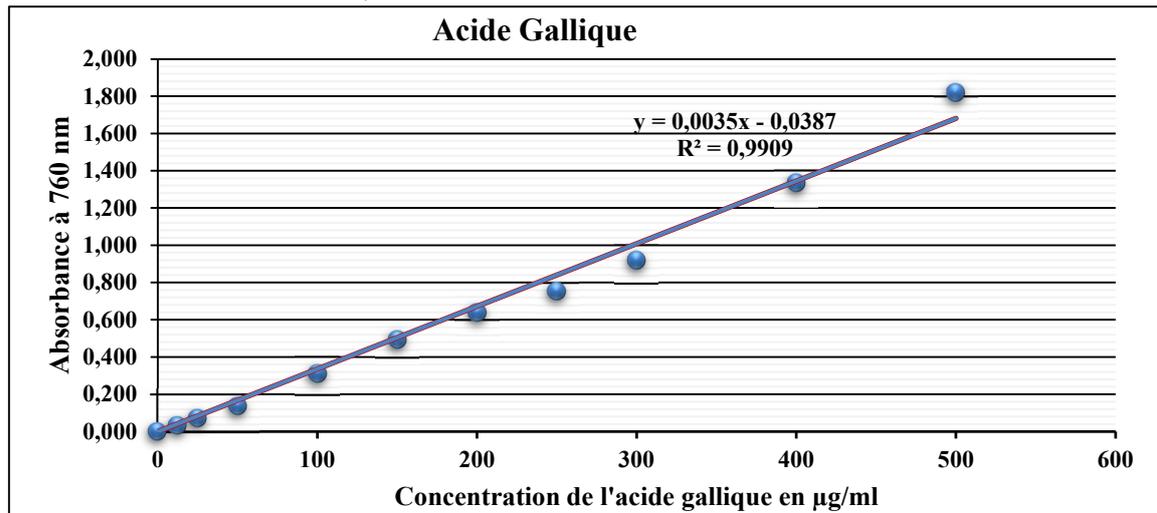


Figure 12 : Droite d'étalonnage de l'Acide Gallique ((Moyenne \pm SD de trois essais)

Une deuxième gamme étalon est établie avec l'acide tannique pour estimer la teneur des polyphénols. Les résultats sont exprimés en mg équivalent acide tannique par g d'extrait (mg EAT/g d'extrait) ($y= 0,0026x-0,0103$ avec un coefficient de corrélation $R^2= 0,9965$) (**figure13**).

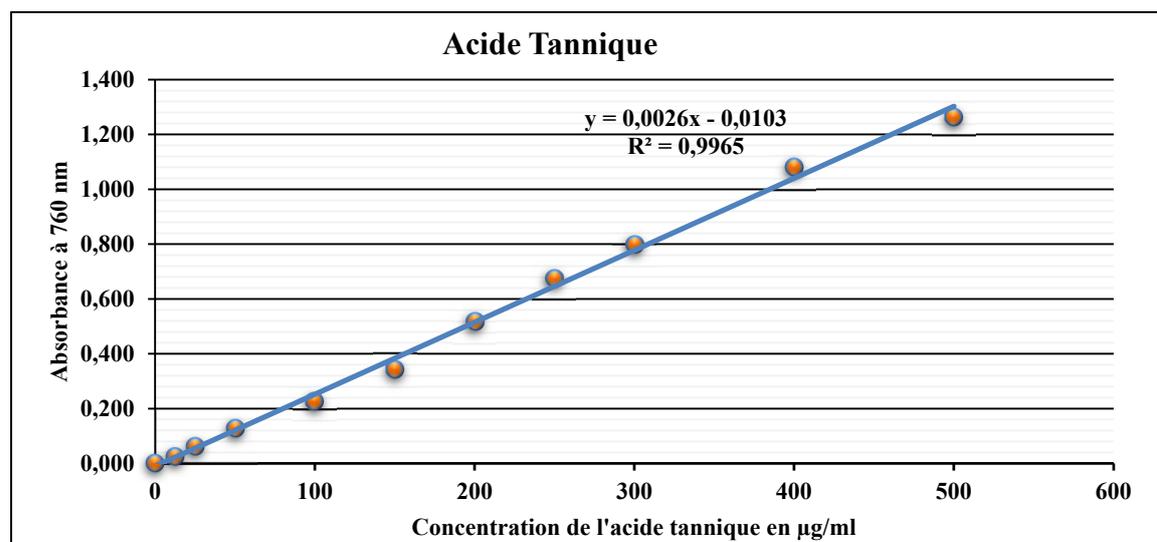


Figure 13: Droite d'étalonnage de l'Acide Tannique ((Moyenne \pm SD de trois essais)

Comme l'ensemble des dérivés hydroxylés l'absorbance molaire d'un phénol dépend essentiellement du nombre des groupes hydroxyles, au cours du dosage des polyphénols, après l'addition du réactif de Folin-Ciocalteu, une couleur bleue apparaît, ce qui confirme la présence des polyphénols dans les extraits des plante étudiées.

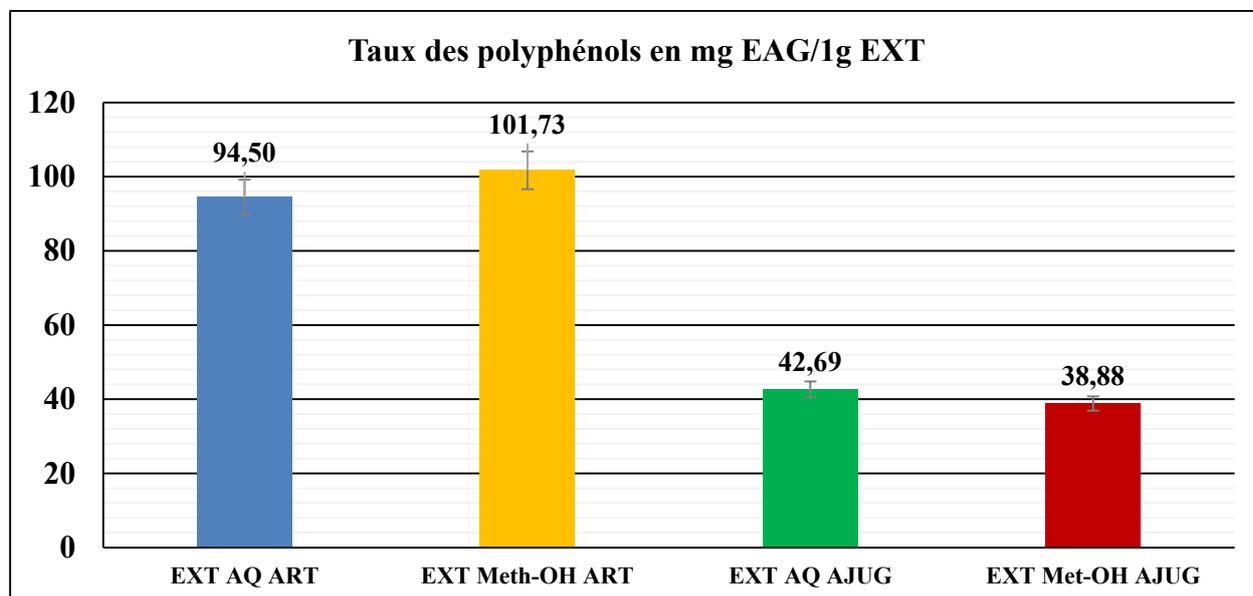


Figure 14 : Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits équivalant d'acide gallique.

D'après les résultats obtenus et illustrés par les **figures 14**, on peut constater que l'*Artemisia herba alba* Asso possède des teneurs plus hautes en polyphénols totaux en comparaison avec l'*Ajuga iva* et ceci a été remarqué pour les deux extraits (Méthanolique et aqueux).

Les teneurs en composés phénoliques varient qualitativement et quantitativement dans la même plante ainsi que d'une plante à une autre, et cela peut être expliqué par l'origine de la plante, et par la méthode d'extraction (Benarous et al., 2013).

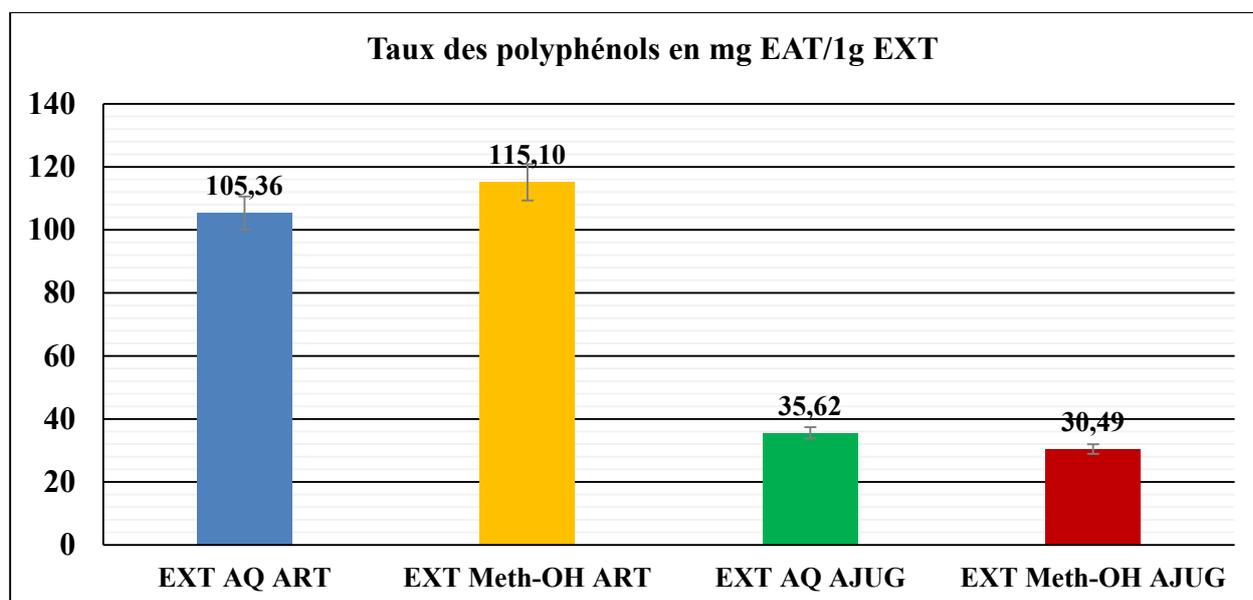


Figure 15 : Teneurs en polyphénols totaux dans les extraits équivalant d'acide Tannique.

Notre étude montre que l'extrait méthanolique d'*Artemisia herba alba* Asso est plus riche en polyphénol par rapport à l'extrait aqueux ($101,73 \pm 6,62$ contre $94,50 \pm 0,33$ mg EAG/g EXT et $115,10 \pm 8,92$ contre $105,36 \pm 0,44$ mg EAT/g EXT). Ces résultats viennent donc confirmer les travaux de Saffidine et ces collaborateurs (2013) qui ont enregistré un taux en polyphénols de $115,45$ mg EAG/g EXT dans de l'extrait aqueux de plante.

Par contre, les deux extraits aqueux et méthanolique d'*Ajuga iva* présentent des quantités en polyphénols très proches ($42,69 \pm 0,99$ contre $38,88 \pm 8,92$ mg EAG/g EXT et $35,62 \pm 1,33$ contre $30,49 \pm 2,22$ mg EAT/g EXT). Ces résultats ne concordent pas avec ceux apportés par Diafat (2018) qui a obtenu des résultats beaucoup plus élevés que les nôtres et qui a constaté que l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* est très riche en polyphénols ($186,3$ mgEAG/1gEXT).

Le profil polyphénolique des extraits de plantes peut varier sous l'influence de divers facteurs, parmi lesquels la variété, la localisation géographique, les conditions climatiques de croissance, le stade de maturité (Ryan et al., 1999 ; Anusuya et Manian, 2013), les différentes maladies qui peuvent affecter la plante (Perron et Brumaghim, 2009), la température, le type et la polarité du solvant d'extraction (Sousa et al., 2006 ; Conde et al., 2009).

La méthode d'extraction et la pureté des composés bioactifs, la granulométrie de l'échantillon, le pH du milieu et la concentration du solvant peuvent aussi influencer le taux d'extraction (Nour et al., 2013), ainsi que les techniques d'analyse et le substrat utilisé (Prior et al., 1998 ; Amin et al., 2004 ; Zhao et al., 2007).

La solubilité des composés phénoliques dépend de leur nature chimique dans la plante, qui varie de composés simples à fortement polymérisés. Cette diversité structurale est responsable de la grande variabilité des propriétés physico-chimiques influençant l'extraction des polyphénols. Entre autres, la solubilité des composés phénoliques est affectée par la polarité du solvant utilisé (Mahmoudi et al., 2013).

II.2. Teneur des extraits en flavonoïdes :

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé selon la méthode au trichlorure d'aluminium (AlCl_3) et l'étalon été la quercétine. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent de la quercétine par g de l'extrait sec (mg EQU/g EXT). La courbe d'étalonnage est établie avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0,973$; (l'équation standard de courbe $y = 0,025x - 0,093$).

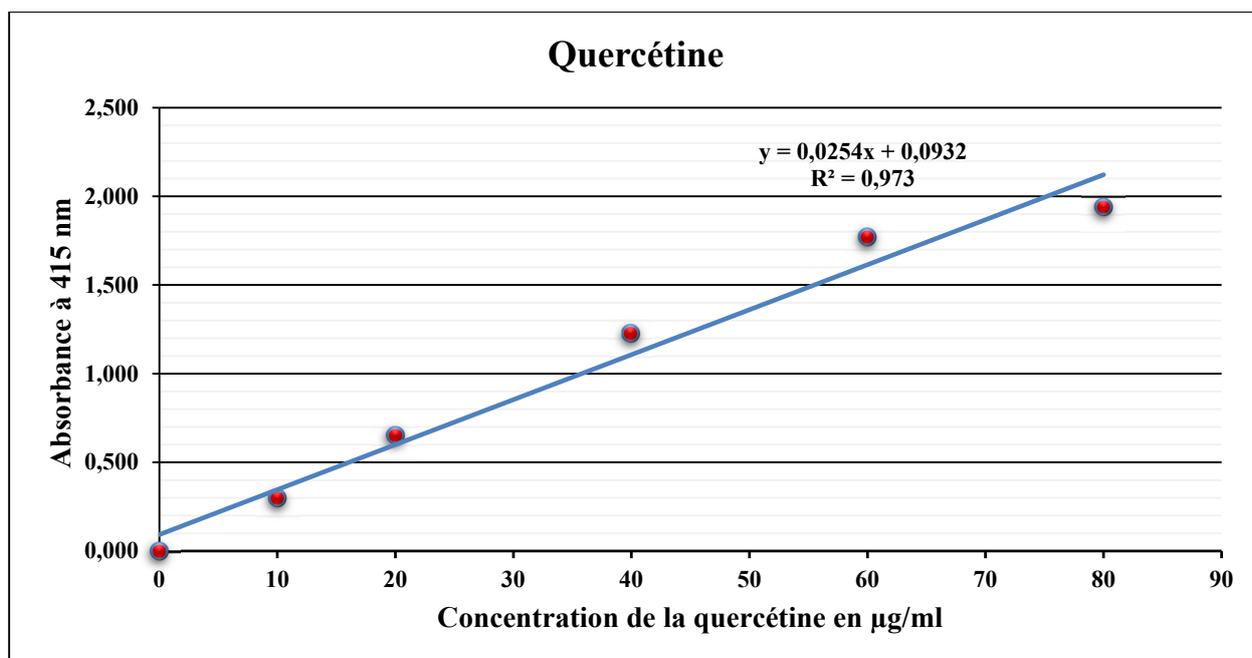


Figure 16 : Droite d'étalonnage de la quercétine (Moyenne \pm SD de trois essais)

D'après les résultats obtenus et représentés par la **figure 17**, on peut constater que les deux plantes étudiées sont riches en flavonoïdes mais avec des quantités variables.

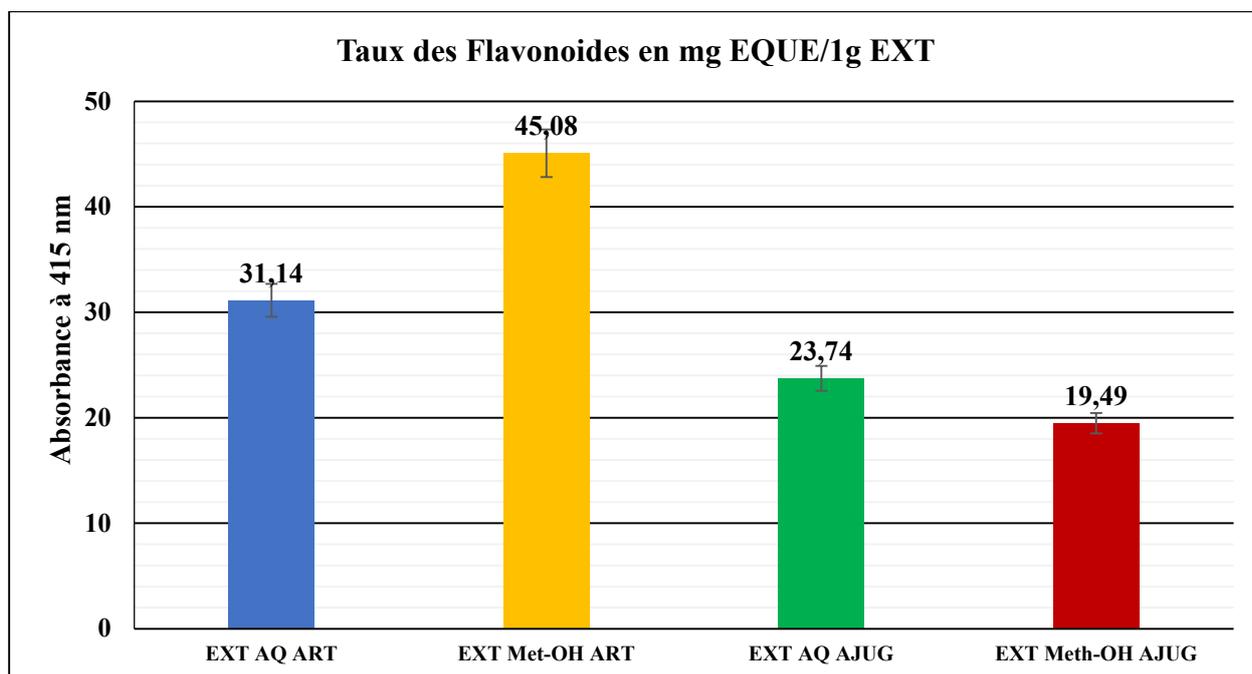


Figure 17 : Teneurs en flavonoïdes totaux dans les extraits aqueux équivalant quercétine

On peut remarquer que pour *l'Artemisia herba alba asso*, l'extrait méthanolique est plus riche en flavonoïdes totaux par rapport à l'extrait aqueux ($45,08 \pm 1,13$ mg EQUÉ/g EXT contre $31,14 \pm 1,90$ mg EQUÉ/g EXT). Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par Laouini et ces collaborateurs (2016) et confirment la richesse de la plante étudiée en flavonoïdes. La concentration des flavonoïdes dans les extraits de la même plante dépend de la polarité des solvants utilisés dans

la préparation d'extrait. Le type de standard utilisé (quercétine, rutine) peut aussi changer les résultats (Ghedadba et al., 2015).

D'autre part, on a également constaté que l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* présente une teneur en flavonoïde légèrement supérieur à celle trouvée dans l'extrait méthanolique de la même plante ($23,74 \pm 1,21$ mg EQUÉ/g EXT contre $19,49 \pm 0,60$ mg EQUÉ/g EXT).

En comparant les deux plantes, on peut constater que l'*Artemisia herba alba* Asso possède des teneurs plus hautes en flavonoïdes totaux par rapport l'*Ajuga iva* et ceci a été remarqué pour les deux extraits (Méthanolique et aqueux). Ces résultats sont en corrélation avec ceux des polyphénols.

Toutefois, il est difficile de comparer ces résultats avec ceux de la bibliographie car l'utilisation de différents solvants et de différentes méthodes d'extraction réduit la fiabilité d'une comparaison entre les études.

On pourrait expliquer ces différences dans les teneurs en flavonoïdes totaux par divers facteurs, parmi lesquels ; la variété de la plante, la localisation géographique, les conditions climatiques de croissance, la période de collecte (Ryan et al., 1999 ; Anusuya et Manian, 2013), les différentes maladies qui peuvent affecter la plante (Perron et Brumaghim, 2009) et la durée de stockage de la plante (Aganga et Mosase, 2001)

III. Activité antioxydante *in vitro* :

Les trois types de tests que nous avons utilisés pour évaluer l'activité antioxydante de nos extraits de plantes sont : le radical DPPH, le radical PPM et le test FRAP.

III.2.1. Le test de piégeage du radical DPPH :

Le test de DPPH est largement utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante des composés phénoliques précisément le criblage des activités anti-radicalaires des extraits végétaux, en raison de sa stabilité, sa simplicité et la productivité de l'analyse.

Les résultats obtenus dans notre étude (La figure18) ont révélé que le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour les standards (l'acide ascorbique, BHA, Trolox) ou pour les différents extraits des plantes étudiées.

Nous avons remarqué que les pourcentages d'inhibition des différents extraits étudiés sont inférieurs aux pourcentages d'inhibition des standards utilisés dans l'analyse ; pour la concentration de $62,5 \mu\text{g/ml}$ les standards ont révélé les pourcentages d'inhibition de DPPH suivants : pour l'acide ascorbique $93,39 \pm 0,00\%$, pour le BHA $92,20 \pm 0,31\%$, et pour le Torolox $93,68 \pm 0,19\%$.

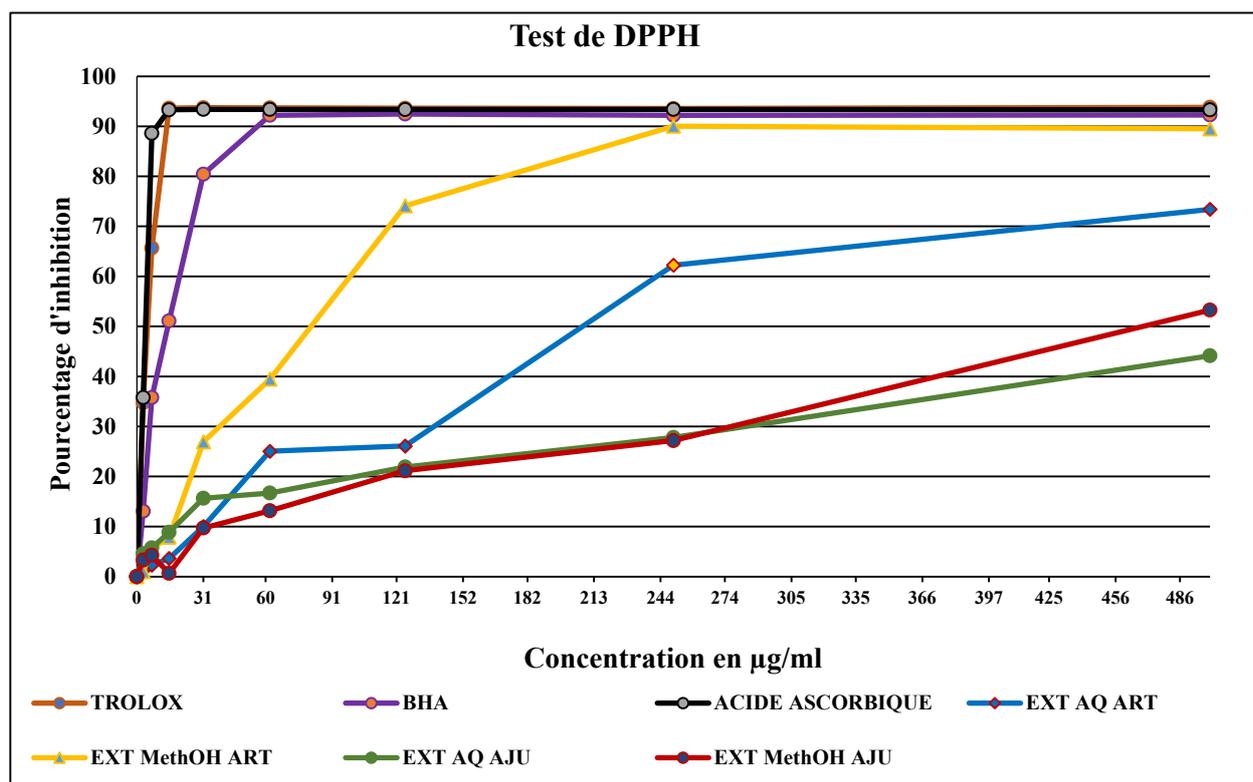


Figure 18 : Pourcentages d’inhibition du radical DPPH’ des antioxydants de références et des extraits testés (Moyenne ± SD de trois essais)

Concernant les des deux plantes, pour une concentration de 500 µg/ml, le pourcentage d’inhibition de DPPH est de 89,50 ± 0,11% pour l’extrait méthanolique d’*Artemisia herba alba* Asso, 73,42 ± 0,11% pour l’extrait aqueux de la même plante, 53,26 ± 1,17% pour l’extrait aqueux d’*Ajuga iva* et 44,15 ± 1,61% l’extrait méthanolique d’*Ajuga iva*. Ces pourcentages correspondent à une inhibition du DPPH reflétée par la décoloration complète du DPPH du violet en jaune pâle.

La capacité antioxydante des différents extraits a été déterminée à partir de l’IC₅₀, c’est la concentration nécessaire pour réduire 50 % du radical DPPH. Plus la valeur d’IC₅₀ est basse, plus l’activité antioxydante d’un composé est grande (Hobi et Eddouks, 2016).

Nous avons déterminé pour chaque extrait, la concentration nécessaire pour réduire 50 % du radical libre DPPH ou IC₅₀. À partir des équations des régressions linéaires des graphes. Les valeurs sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 2: le pouvoir antioxydant (exprimé par IC₅₀ (en µg /ml)) des antioxydants de références et des extraits testés

	IC ₅₀ ± Ecart type (En µg /ml)
Acide ascorbique	004,66 ± 0,26
BHA	017,27 ± 0,32
Trolox	005,87 ± 0,10
EXT AQ ART	201,85 ± 3,45
EXT Meth-OH ART	081,70 ± 1,45
EXT AQ AJUG	555,22 ± 17,94
EXT Meth-OH AJUG	472,59 ± 8,71

D'après les résultats, les IC₅₀ obtenues pour l'acide ascorbique ($4,66 \pm 0,26$ µg/ml), le Trolox ($5,87 \pm 0,10$ µg/ml) et le BHA ($17,27 \pm 0,32$ µg/ml) utilisés comme des molécules de référence, sont largement inférieures à celles des extraits et donc, des activités antioxydantes très élevées.

On a également remarqué que, pour l'*Artemisia herba alba Asso*, l'extrait méthanolique présente une IC₅₀ (de l'ordre de $81,70 \pm 1,45$ µg/ml) largement inférieure à celle de l'extrait aqueux ($201,85 \pm 3,45$ µg/ml). Ces résultats viennent donc confirmer les résultats de Kessoum (2014) qui a constaté que l'extrait méthanolique d'*Artemisia herba alba Asso* possède un pouvoir antioxydant plus puissant par rapport à celui de l'extrait aqueux ($33,55$ µg/ml contre $173,22$ µg/ml). Cependant, nos résultats ne concordent pas avec ceux enregistrés par Mebarki et Yahiouche (2015) auxquels ils ont conclu que l'extrait méthanolique d'*Artemisia herba alba Asso* possède une excellente capacité de neutralisation du radical libre DPPH avec une IC₅₀ de $36,90$ µg/ml.

D'autre part, on a constaté que les IC₅₀ obtenues pour l'extrait méthanolique et l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* sont très proches (Respectivement ; $472,59 \pm 8,71$ µg/ml et $555,22 \pm 17,94$ µg/ml) et largement supérieures à celles d'*Artemisia herba alba Asso*. Notre étude montre clairement que les IC₅₀ d'*Ajuga iva* que nous avons enregistré sont largement supérieurs à celles apportés par Khodja et ces collaborateurs (2014) (IC₅₀ de l'extrait méthanolique = 168 µg/ml) et Beddazekri et Ghemam Ali (2017) (IC₅₀ de l'extrait aqueux = $0,22$ mg/ml) mais sont similaires à ceux de Hariri et Ouis (2016) auxquels ils ont enregistré une IC₅₀ de 512 µg/ml pour l'extrait méthanolique.

Les résultats obtenus dans la présente étude montrent une corrélation directe entre la teneur totale en phénol des différents extraits et l'activité antioxydant. Plusieurs travaux ont montré une bonne corrélation entre les IC₅₀ et la teneur en polyphénols et en flavonoïdes (Salazar et al., 2008).

L'activité antioxydant des composés phénoliques et des flavonoïdes dépend des facteurs suivants : la réactivité (Agents donateurs d'H et des électrons), la stabilité du radical formé, la réactivité avec d'autres antioxydants (Barreiros et al., 2006). Athamena et ces collaborateurs (2010)

suggèrent que les polyphénols semblent être des donateurs efficaces d'hydrogène au radical DPPH, en raison de leur chimie structurale idéale. Les autres composés phénoliques mineurs ne devraient pas être négligés, parce que la synergie entre les différents produits chimiques devrait être prise en considération dans l'activité biologique.

De plus il existe une hétérogénéité structurale au sein des composés phénoliques ; hétérogénéité qui se traduit par des propriétés différentes. L'activité anti-radicalaire est dépendante du nombre, de la position et de la nature des substituants sur les cycles B et C (groupements hydroxyles, metaxylés, glycosylés) et le degré de polymérisation (Popovici *et al.*, 2010).

Il est évident que la forte activité des extraits bruts est attribuée à leur richesse en composés phénoliques (Sousa *et al.*, 2008 ; Bougandoura et Bendimerad, 2012 ; Boumerfeg *et al.*, 2012) ; Medjili et Zaghdane, 2018) qui possèdent la plus forte teneur en molécules dosées (polyphénols, flavonoïdes et tanins).

III.2.2. Capacité antioxydante totale (CAT) :

La capacité antioxydante totale des extraits étudiés est exprimée en nombre d'équivalents d'acide ascorbique à partir d'une courbe d'étalonnage ($y = 0,0051x - 0,0193$; $R^2 = 0,9909$) (figure 19). Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent d'acide ascorbique par g de l'extrait sec (mg EAA/1g EXT).

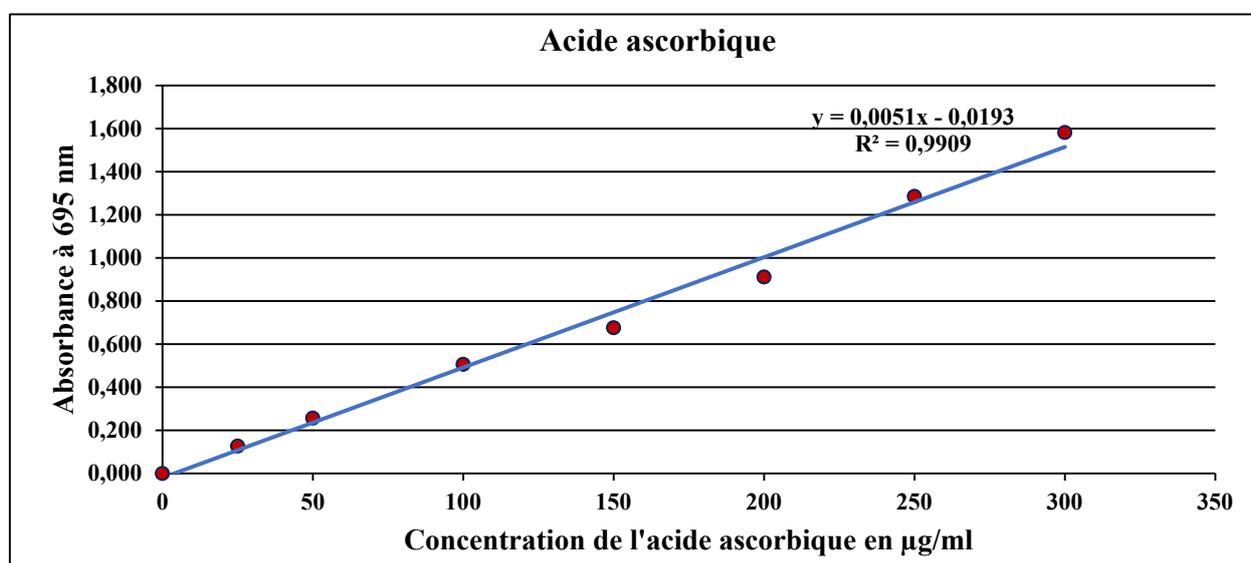


Figure 19 : Droite d'étalonnage de l'acide ascorbique pour mesure la capacité antioxydante (Moyenne \pm SD de trois essais)

Tableau 03: La capacité antioxydants totale (exprimés en μg équivalent d'acide ascorbique par mg de l'extrait sec)

	TAC \pm Ecart type (En $\mu\text{g} / \text{mg}$)
EXT AQ <i>ART</i>	391,41 \pm 09,95
EXT Meth-OH <i>ART</i>	559,71 \pm 04,90
EXT AQ <i>AJUG</i>	417,97 \pm 21,79
EXT Meth-OH <i>AJUG</i>	610,66 \pm 25,33

D'après les résultats obtenus dans le **tableau numéro 03**, on peut constater que la capacité antioxydante totale des extraits a montré une variabilité en fonction de la nature du solvant (l'eau distillée ou le méthanol) utilisé pour l'extraction.

On peut remarquer que les extraits méthanoliques d'*Ajuga iva* et d'*Artemisia herba alba Asso* possèdent les plus hautes activités antioxydantes ($610,66 \pm 25,33 \mu\text{g} / \text{mg}$ et $559,71 \pm 04,90 \mu\text{g} / \text{mg}$ respectivement), par rapport aux extraits aqueux des mêmes plantes ($417,97 \pm 21,79 \mu\text{g} / \text{mg}$ et $391,41 \pm 09,95 \mu\text{g} / \text{mg}$ respectivement).

Cette bonne capacité antioxydante observée peut être dû essentiellement à la richesse des extraits en polyphénols particulièrement les flavonoïdes, et aussi en fonction des structures chimiques des molécules bioactives

Il n'existe aucune corrélation entre les valeurs DPPH et l'activité antioxydante totale mesurée par le dosage du phosphomolybdate. Cette variété des résultats peut être due à des composés polyphénoliques antioxydants différents qui possèdent des effets antagonistes en réagissant avec le phosphomolybdate, par conséquent le test TAC diminue, c'est le cas d'*Artemisia herba alba asso*. D'autres composées possèdent des effets synergiques qui aboutissent à un TAC élevé, c'est le cas d'*Ajuga iva*. En revanche, les réactions du test DPPH se font dans le sens opposé (Tsao, 2010). Également, les redondances dans les méthodes, causées par des similitudes en chimie (transfert d'électron des composés phénoliques aux chromophores) n'indiquent pas nécessairement que les polyphénols seules sont responsables des propriétés antioxydantes (Tsao, 2010).

III.2.3. Pouvoir réducteur du fer (Test FRAP : Ferric Reducing Antioxydant Power) :

L'activité antioxydante des extraits a été évaluée en utilisant la méthode de FRAP. Dans cette analyse qui est rapide, reproductible et facile, l'activité antioxydante est déterminée par la mesure de la réduction de l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}). Les résultats obtenus ont été illustrés graphiquement (**Figure 20**).

A partir des résultats obtenus on remarque que le pouvoir réducteur des extraits ainsi que le standard est dose dépendante (concentration dépendante) c'est-à-dire que la capacité de réduction de fer est proportionnelle à l'augmentation de la concentration des d'extraits.

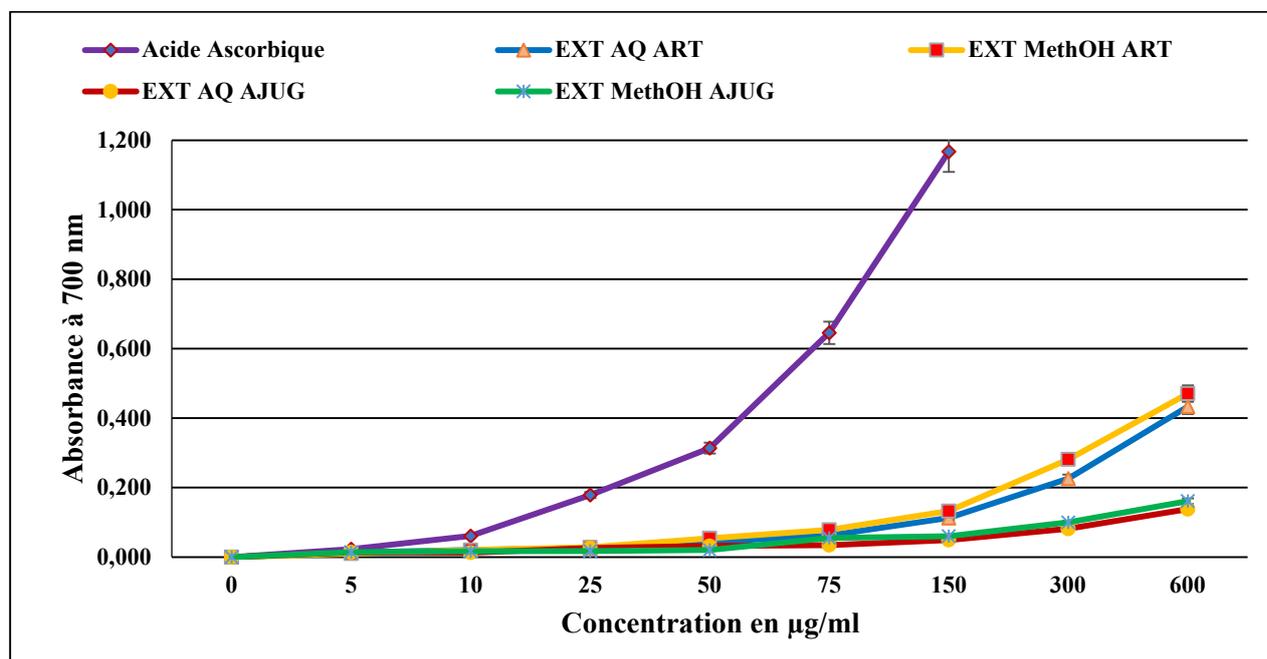


Figure 20 : Evaluation de l'activité antioxydante des extraits par la méthode FRAP (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD).

Les résultats obtenus, révèlent des activités antioxydantes appréciables de nos extraits mais qui restent largement inférieure à celle de l'acide ascorbique. On remarque également que l'*Artemisia herba alba Asso* (Extrait aqueux et méthanolique) possède un pouvoir réducteur des ions de fer ferrique supérieur celui d'*Ajuga iva*. Ceci s'accorde avec les résultats de l'étude phytochimique ainsi que le test de DPPH.

A la concentration de 600µg/ml l'extrait méthanolique d'*Artemisia herba alba Asso* possède le plus grand pouvoir réducteur des ions de fer ferrique (Fe^{3+}) ($\text{Do}=0,471\pm 0,032$) puis l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* ($0,433\pm 0,008$) ensuite l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* ($\text{Do}=0,161\pm 0,011$) et finalement l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* ($\text{Do}=0,138\pm 0,005$).

Le pouvoir réducteur des extraits peut être dû la richesse de ces extraits en composés phénoliques, on peut déduire alors de ce test que les polyphénols notamment les flavonoïdes jouent un rôle très important dans la chélation des métaux de transition impliqués dans la réaction de Fenton (formation de radicaux hydroxyles résultant de la réaction du fer avec le peroxyde d'hydrogène) (Ghedadba et al., 2015). Par conséquent, les antioxydants peuvent être considérés comme des réducteurs et inactivateur des oxydant (Siddhyr-aju et Becker, 2007).

Quelques études antérieures ont également montré que le pouvoir réducteur d'un composé peut servir comme un indicateur significatif de son activité antioxydante potentielle (Bougandoura et Bendimerad, 2012).

VI. Effet anti-hyperglycémiant des extrait aqueux des plantes lors du test de tolérance au glucose (OGTT) :

Dans ce test nous avons évalué l'effet anti-hyperglycémiant des extraits aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso et d'*Ajuga iva* sur un test de tolérance au glucose. L'OGTT « The Oral Glucose Tolerance Test » est la concentration plasmatique du glucose, mesurée soit après un jeûne nocturne soit après une charge en glucose, où les moments du prélèvement des échantillons sont : 0, 30, 60, 90, 120 minutes (Jagannathan et al., 2020) c'est le pilier du diagnostic du diabète depuis un siècle (Bartoli et al., 2011).

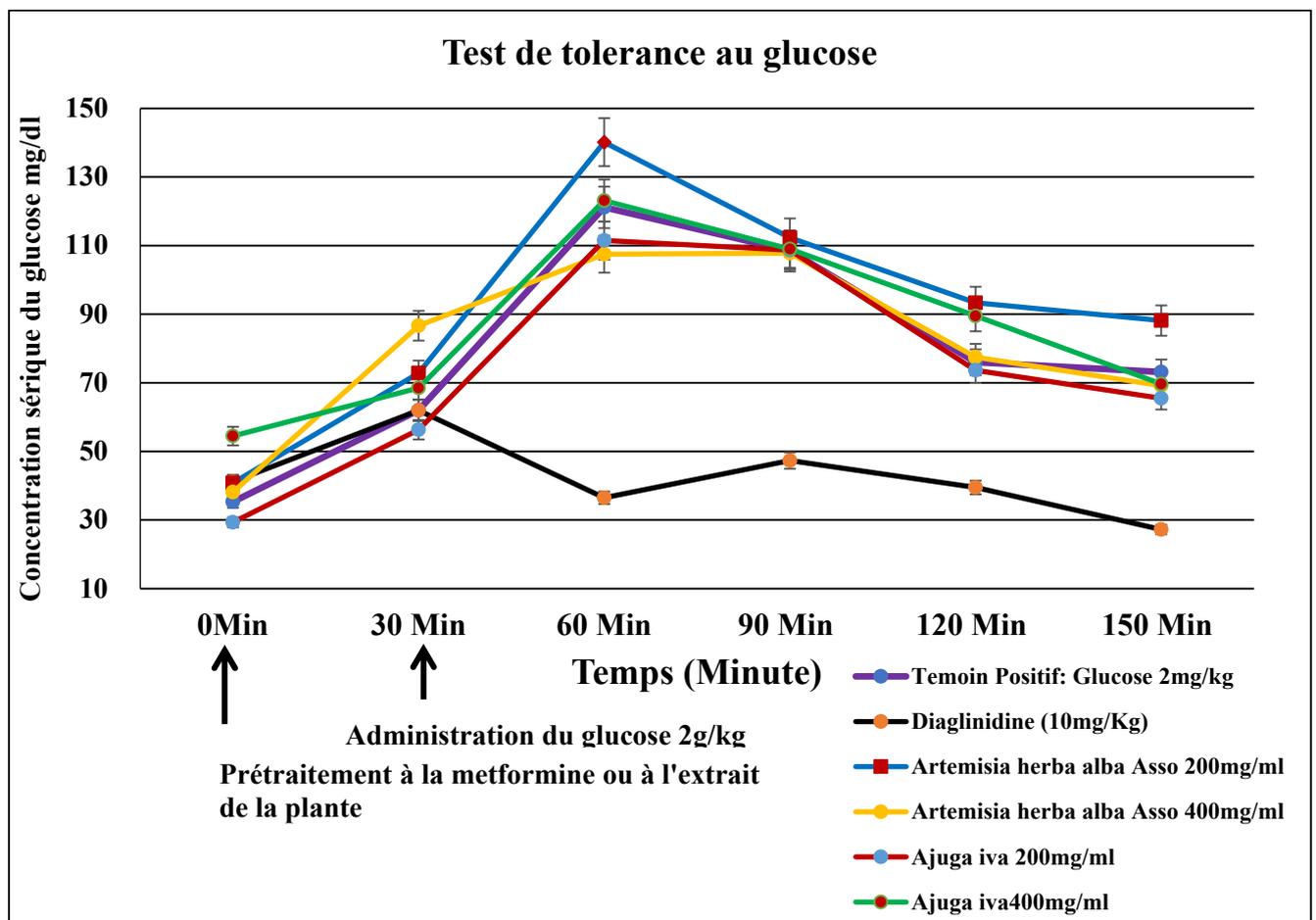


Figure 21 : Evaluation de l'activité hypoglycémiant des extraits par la méthode OGTT.

La figure 21 présente les variations de la glycémie des rats dans un test de tolérance au glucose. L'hyperglycémie est provoquée par l'administration par voie orale de glucose aux rats à la dose de 2 g/kg, 30 minutes après l'administration orale des différentes doses des extraits aqueux

des deux plantes étudiées, du diaglinidine (lots tests) ou de l'eau distillée (lot témoin). La glycémie est mesurée toutes les 30 minutes, pendant 2 heures et demie.

Chez des rats normoglycémiques (témoin positif), l'administration *per os* de glucose (2g/kg), après prétraitement à l'eau physiologique à la dose de 4 ml/kg *per os*, a provoqué une hyperglycémie avec un pic qui apparaît au bout de 30 min ($121,17 \pm 4,62$ mg/dl contre $62,00 \pm 2,53$ mg/dl) (n=6), correspondant à une variation de la glycémie qui est de 0,59 mg/dl. Par la suite, l'hyperglycémie a été progressivement réduite et la glycémie basale a été retrouvée 2 heures après l'administration du glucose.

De même, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* à une de doses 200mg/kg et d'*Ajuga iva* à une de doses 400mg/kg n'ont pas d'effets sur l'hyperglycémie induite par le glucose à 2 g/kg et elle a entraîné une hyperglycémie avec un pic qui apparaît au bout de 30 min (n=6), correspondant à une variation de la glycémie qui est de 67,34 mg/dl pour l'*Artemisia herba alba Asso* ($140,17 \pm 19,65$ mg/dl contre $72,83 \pm 14,46$ mg/dl) et 54,67 mg/dl ($123,17 \pm 16,47$ mg/dl contre $68,50 \pm 8,31$ mg/dl). Par la suite, l'hyperglycémie a été progressivement réduite 2 heures après l'administration du glucose.

Par contre, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* à une de doses 400mg/kg et d'*Ajuga iva* à une de doses 200mg/kg ont réduit l'hyperglycémie induite par une administration ultérieure de 2 g/kg de glucose. Dans ce cas, les pics d'hyperglycémie qui apparaissent 30 minutes après l'administration du glucose sont de 0,23 mg/dl pour l'*Artemisia herba alba Asso* ($107,50 \pm 20,79$ mg/dl contre $86,67 \pm 9,50$ mg/dl) et 0,38 mg/dl pour l'*Ajuga iva* ($111,50 \pm 15,89$ mg/dl contre $56,33 \pm 11,56$ mg/dl). La glycémie initiale est retrouvée après respectivement 2 heures après l'administration du glucose.

Chez les rats prétraités avec diaglinidine à 10 mg/kg, on a enregistré une hypoglycémie de -25,5 mg/dl 30 minutes après l'administration du glucose à 2 g/kg de PC ($35,5 \pm 7,34$ mg/dl contre $62,00 \pm 2,53$ mg/dl). Après cela, la glycémie a continué de diminuer progressivement pour arriver à ces niveaux les plus bas 2 heures après l'administration du glucose ($27,25 \pm 8,38$ mg/dl).

Ainsi, les extraits aqueux d'*Artemisia herba alba Asso* et d'*Ajuga iva* ont provoqué une nette diminution de l'hyperglycémie provoquée par le glucose mais cette diminution reste largement inférieure à celle du diaglinidine. Ces résultats viennent donc confirmer les premières conclusions de Chabane et ces collaborateurs (2013) et de Boudjelal et ces collaborateurs (2015) qui ont constaté que les deux plantes possèdent une activité antidiabétique non seulement à la tolérance au glucose mais même contre le diabète type 2.

Ces effets suggèrent que les deux plantes ont pu agir par le même mécanisme que les substances anti-hyperglycémiques de références. Les flavonoïdes et les polyphénols présents dans ces extraits pourraient être l'origine de ces effets pharmacologiques. Ainsi, la réduction de l'hyperglycémie observées chez les rats traités avec les extraits aqueux des deux plantes pourrait s'expliquer par une stimulation de la sécrétion de l'insuline par le pancréas (**Jackson et Bressler, 1981**) et/ou, probablement, par une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en présence de l'extrait (**Yasodha et al., 2008**).

Cette étude a révélé donc que les deux plantes présentent un bon potentiel anti-hyperglycémiant, ce qui justifie son usage en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète.

Conclusion **et perspectives**

Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales restent toujours une source fiable des molécules bioactives ayant montré leur efficacité dans le traitement de diverses pathologies et restent la source prédominante de médicaments pour la majorité de la population mondiale. L'Algérie est un pays riche en termes de biodiversité où l'usage des pharmacopées traditionnelles est une pratique toujours d'actualité.

Ce travail avait pour objectifs d'évaluer l'activité antioxydante et anti-hyperglycémiant des extraits aqueux et méthanolique des parties aériennes de deux espèces assez répandues en Algérie : *Artemisia herba alba* Asso et *Ajuga iva*.

Les résultats de l'étude comparative montrent que le rendement d'extraction varie considérablement en fonction du solvant utilisé où les rendements des extractions aqueuses étaient supérieur aux rendements des extractions méthanoliques pour les deux plantes, ce qui peut indiquer la richesse de ces deux plantes en métabolites hautement polaires et hydrosolubles.

La quantification des composés phénoliques par la méthode de Folin ciocalteu a révélé que les deux extraits (aqueux et méthanolique) d'*Artemisia herba alba* Asso possèdent des teneurs plus importantes par rapport à ceux d'*Ajuga iva*. Alors que, le dosage des flavonoïdes par la méthode d' AlCl_3 nous a mené à conclure que les deux plantes sont riches en flavonoïdes.

Le potentiel antiradicalaire déterminé au moyen de trois tests (DPPH, TAC et FRAP) a montré que les deux plantes étudiées présentent des propriétés antioxydantes remarquables. Les capacités antioxydantes révélées *in vitro* peuvent être liées directement à la richesse des deux plantes en polyphénols mais également à la structure de ces derniers.

L'évaluation de l'effet anti-hyperglycémiant des extraits aqueux des deux plantes sur des rats Wistar Albinos post-traités par le glucose nous a montré que ces derniers présentent un bon potentiel anti-hyperglycémiant.

Ces propriétés pharmacologiques expliquent l'efficacité de ces deux plantes utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement des pathologies à manifestation inflammatoire et le diabète.

Cette étude nécessite d'autres études complémentaires pour :

- Identifier les bonnes méthodes et solvants d'extraction.
- Faire des recherches approfondies : séparation, identification et caractérisation des composés actifs par des méthodes fiables, utilisant différentes techniques.

- Evaluer l'activité antioxydante par d'autres méthodes *in vitro* : et *in vivo*, en mesurant l'activité d'enzymes antioxydantes.
- Approfondir les recherches pour mieux comprendre et les molécules responsables de l'effet pharmacologique et les mécanismes et leur mode d'action sur les différents systèmes biologiques au cours de diabète.

Références **bibliographiques**

A

Abderrahman S. M., Jamal Shbailat S. (2014) Genotoxic and cytotoxic effects of *Artemisia herba-alba* on mammalian cells. *Caryologia*, 4 : 67, 265-272.

Abderrazak M., Joël R. (2007) La botanique de A à Z. *Dunod Paris*, 177.

Aganga A.A., Mosase K.W. (2001) Tannin's content, nutritive value and dry matter digestibility of *Lonchocarpus capussa*, *Ziziphus mucropata*, *Sclerocarya birrea*, *Kirkia acuminata* and *Rhus lancea* seeds. *Animal Feed Science and Technology*. 91 : 1-2, 107-113.

Aidoud A. (1983) Les écosystèmes Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso). II: Phytomasse et productivité primaire. *Biocénoses*, 2: 1, 70-90.

Ain chouater, Boudnib-Erfoud-Daya: Figure *Artemisia herba alba* [http://atlas-sahara.org/Asteraceae/Artemisia%20herba-alba/Artemisia%20herba alba. html?cat= Asteraceae](http://atlas-sahara.org/Asteraceae/Artemisia%20herba-alba/Artemisia%20herba%20alba.html?cat=Asteraceae) (consulté le 23/08/2021 à 018h48). Phytotherapy, (consulté le 24/08/2021 à 21h27). <https://www.britannica.com/science/phytotherapy>.

Aldred E. M. (2009) Pharmacology E-Book: A Handbook for Complementary Healthcare Professionals. Dans plant pharmacology: terpens, Health Sciences. *Elsevier* New York, 376.

Amarowicz R., Pegg R.B., Rahimi M.P., Barl B., Weil J.A. (2004) Free radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the prairies. *Food Chemistry*, 84, 551 - 562.

Amin I., Zamaliah M.M., Chin W.F. (2004). Total antioxidant activity and phenolic content in selected vegetables. *Food Chemistry*, 87, 581-586.

Amlan K.P., Jyotisna S. (2010) A new perspective on the use of plant secondary metabolites to inhibit methanogenesis in the rumen. *Phytochemistry*, 71 :12, 1198-1222.

Anantharaju P.G., Prathima C.G., Vimalambike M.G., Madhunaantula S.V. (2016) An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. *Nutrition Journal*, 15: 1, 1-16.

Anm M.R., Shamim Hossain M.D., Naim H., Biplab K.D., Ashrafuzzaman Sapon M.S., Monokesh K.S. (2014) A review on medicinal plants with antidiabetic activity. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 4: 3, 149-159.

Anusuya N., Manian S. (2013) Antioxidant and free radical scavenging potential of different solvent extracts of *Indigofera tinctoria* L. leaves. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1 : 5, 142-147.

Aribi I. (2012) Etude ethnobotanique des plantes médicinales de la région de Jijel : Etude anatomique, phytochimique, et recherche d'activités biologiques de deux espèces, mémoire de Magister, Biologie et physiologie moléculaire et cellulaire, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene Alger, Algérie, 5.

Athamena S., Chalghem I., Kassah-Laouar A., Laroui S., Khebri S. (2010) Activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Cuminum cyminum* L. *Lebanese science journal*, 11 : 1, 69-81.

B

Baba Aissa F. (2000) Encyclopedie des plantes utiles, Flore D'Algérie Et Du Maghreb, substances végétales D'Afrique, D'Orient et D'Occident. *EDAS. Alger*, 368.

Baba L., McGrath I.M. (2008) Oxygen free radicals: effects in the newborn period. *Advances in Neonatal Care*, 8: 5, 256-264.

Bahorun T. (1997). Substances naturelles actives : la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food and agricultural research council, Réduit, Mauritius*, 83-94.

Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. (2008) Biological effects of essential oils. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 446-475.

Barboni T. (2006) Contribution de méthodes de la chimie analytique à l'amélioration de la qualité de fruit et à la détermination e mécanisme (EGE) et de risque d'incendie, thèse de doctorat, Science pour l'environemet, Université de Corse Pascal Paoli Corse, France, 292.

Barreiros A. L., David J. M., David J. P. (2006) Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química nova*, 29, 113-123.

Bartoli E., Fra G. P., Schianca G.C. (2011) The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European journal of internal medicine*, 22 : 1 , 8-12.

Beddazekri M., Ghemam A. M. (2017) Evaluation de l'activité hypoglycémiant de quelques plantes médicinales de la région du Souf, mémoire de master, Biochimie Appliquée, Université Echahid Hamma Lakhdar el Oued, Algérie, 63.

Belaiche P. (1979) Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. *Maloine-S-S Paris*, 9-20.

Baudin B. (2006) Oxidative stress and cardiovascular pathology. *MT Cardio*, 2: 1, 43-52.

- Benarous K., Djeridane A., Kameli A., Yousfi M. (2013)** Inhibition of *Candida rugosa* lipase by secondary metabolites extracts of three Algerian plants and their antioxydant activities. *Current Enzyme Inhibition*, 9: 1, 75-82.
- Bencheqroun H.K., Ghanmi M., Satrani B., Aafi A., Chaouch A. (2012)** Activité antimicrobienne des huiles essentielles d'*Artemisia mesatlantica*, plante endémique du Maroc. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 81,4 - 21.
- Bendif H. (2017)** Caractérisation phytochimique et détermination des activités biologiques in vitro des extraits actifs de quelques Limiaceae : *Ajuga iva (L)Scherb*, *Teuricrium polium L*, *Thymus munbyanus subsp* , thèse de doctorat, Biotechnologie végétale ,Université de M'sila, Algérie, 69-70.
- Bennaghmouche L., Hajjaji N., Zellou A., Cherrah Y. (2001)** Etude pharmacologique d'*Ajuga iva*. In *Annales pharmaceutique Française* ,4, 59 :284.
- Benhammou N. (2012)** Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien, thèse de doctorat, Substances Naturelles, Activités biologiques et Synthèse, Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen, Algérie ,14.
- Besançon, (2012)** Progrès en dermato-allergologie. *John libbey eurotext, Paris, 111*.
- Bezza L., Mannarino A., Fattarsi K., Mikail C., Abou I., Haji., Mingloul F., Kalloustian J. (2010)** Composition chimique de huile essentielle d'*Artemisia herba alba* provenant de la region de Biskra (Algerie), *Phytothérapie*, 8 ,277.
- Bhat S.V., Nagasampagi B.A., Sivakumar M. (2005)** Chemistry of natural products. *Narosa, New Delhi, India, 237*.
- Bibhabasu H.(2008)** Santanu Biswas, Nripendranath Mandal. Antioxidant and free radical scavenging activity of *Spondias pinnata*. *BMC Complement Altern Med*,8 ,63. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/8/63>.
- Bishop C.T., Jennings H.J., Aspinall G.O. (1982)** Immunology of Polysaccharides. *The polysaccharides*,1 ,291-330.
- Boizot N., Charpentier J. P. (2006)** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Cahier des Techniques de l'INRA*, 79-82.
- Boubekri C. (2014)**. Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques, thèse de doctorat, Chimie, Université Mohamed Khider-Biskra, Algérie ,49-50-58.

- Bouderbala S., Prost J., Lacaille-Dubois M. A., Bouchenak M. (2010)** Iridoid extracts from *Ajuga iva* increase the antioxidant enzyme activities in red blood cells of rats fed a cholesterol-rich diet. *Nutrition Research*, 30: 5, 358-365.
- Boudjelal A., Siracusa L., HENCHIRI C., Sarri M., Abderrahim B., Baali F., Ruberto G. (2015)** Antidiabetic effects of aqueous infusions of *Artemisia herba-alba* and *Ajuga iva* in alloxan-induced diabetic rats. *Planta medica*, 81 : 9, 696-704.
- Bougandoura N. (2011)** Pouvoir antioxydant et antimicrobien des extraits d'espèces végétales *Satureja calamintha* ssp nepta (nabta) et *Ajuga iva* L.(chendgoura) de l'ouest d'Algérie,mémoire de master, Substances naturelles, activités biologiques et synthèse,Université Abou bakr belkïd-Tlemcen, Algérie, 53.
- Bougandoura N. Bendimerad N. (2012)** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. Nepeta (L.) Briq. *Revue des bio resources*,2: 1, 7-7.
- Boumerfeg S., Baghiani A., Djarmoni M., Ameni D., Adjadj M., Belkhiri F., Charef N., Khennouf S., Arrar L. (2012)** Inhibitory Activity on Xanthine Oxidase and Antioxidant Properties of *Teucrium polium*L. Extracts. *Chinese Medicine*, 3, 30-41.
- Boumerfeg S. (2020)** Pharmacognosie et chimie des produit naturels, phytochimie Master1 Biodiversité et Environnement S2-2020.https://fsnv.univ-bba.dz/w_content/uploads/2020/04/Cours_Phytochimie_Boumerfeg_S..pdf.
- Boukada F., Meddah B. (2021)** Flavonoids from aerial part of Algerian *Ajuga iva* (L.) schreb: The HPLC-UV analysis and Antioxidant capacity. *Kragujevac Journal of Science*, 43, 23-34.
- Bouldjadj R. (2009)** Étude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* Asso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine, thèse de magister, Toxicologie Cellulaire, Université des frères Mentouri Constantine, Algérie, 31 ;35.
- Bouzouita K. (2016)** *Phytovigilance: enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda* ,thèse de doctorat, Pharmacie ,Université de Ouejda, Maroc, 26-27.
- Brown A.C. (2017).** Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 502-519.
- Burt S. (2004)** Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International Journal of Food Microbiology*, 94, 223–253.
- Bruneton J. (1999)** Pharmacognosie. Phytochimie, plantes médicinales. *Lavoisier édition Tec & Doc Paris*, 1120.

Bruneton J. (2009). Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. *Lavoisier édition Tec & Doc Paris* 1243.

Burlando B., Luisella V., Laura C., Elisa B.M. (2010) Herbal Principles in Cosmetics: Properties and Mechanisms of Action. *CRC Press, London*, 460.

C

Cadet J., Bellon S., Berger M., Bourdat A. G., Douki T., Duarte V., Sauvaigo S. (2002) Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Walter de Gruyter foundation*, 933-944.

Çakmakçı S., Topdaş E.F., Kalın P., Han H., Şekerci P., Köse L., Gülçin İ. (2015) Antioxidant capacity and functionality of oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) flour and crust in a new kind of fruity ice cream. *International Journal of Food Science & Technology*, 50 : 2, 472-481.

Chabane D., Saidi F., Rouibi A., Azine K. (2013) Activité hypoglycémique de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* L. Schreber chez les rats diabétiques induite par l'alloxane. *Afrique Science : Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 9 : 1, 120-127.

Chabrier J.Y. (2010) Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie, thèse de doctorat, Pharmacie, Université Henri Poincaré Lorraine, France, 26.

Chenni A., Yahia D.A., Boukortt F., Prost J., Lacaille Dubois M., Bouchenak M. (2007) Effect of aqueous extract of *Ajuga iva* supplementation on plasma lipid profile and tissue antioxidant status in rats fed a high-cholesterol diet. *Journal of Ethnopharmacology*, 109 : 2, 207-213.

Cheurfa M., Allem R. (2016). Évaluation de l'activité anti-oxydante de différents extraits des feuilles d'*Aloysia triphylla* (L'Hérit.) d'Algérie in vitro. *Phytothérapie*, 14 : 3, 181-187.

Chung Y.C., Chang C.T., Chao W.W., Lin C.F., Chou S.T. (2002) Antioxidative activity and safety of the 50 ethanolic extract from red bean fermented by *Bacillus subtilis* IMR-NK1. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 8: 50, 2454-2458.

Chongde S., Chao Z., Esra C.G., Paolo P., Jesus S.G., Kunka M.R., Shengpeng W., Florina B., AnaP., Vladiana T., Georgiana D., Simona D., Merve T., Washim, K., Mingfu W., Dominique D., Maria P., Parsa D., Lei C, Jianbo X. (2020) Dietary polyphenols as antidiabetic agent: Advances and opportunities. *Food Frontiers*, 1, 18-44.

Cieur C., Carillon A. La plante médicinale - notion de totum - implication en phytothérapie clinique intégrative. Société internationale de médecine endobiogénique et de physiologie intégrative. (Consulté le 23 Aout 2021 à 01 h23). Accessible via le site, <https://www.simepi.info/spip.php?article57>.

Conde E., Cara C., Moure A., Ruiz E., Castro E., Domínguez H. (2009) Antioxidant activity of the phenolic compounds released by hydrothermal treatments of olive tree pruning. *Food Chemistry*, 114 : 3, 806-812.

D

Dangles O. (2020) Le potentiel antioxydant des aliments : mythes et réalités. *Cahier de nutrition et de diététique*, 55: 4, 176-183.

Dai J., Mumper R. J. (2010) Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15: 10, 7313-7352.

Daniel S., Freshet A., Solomon M.A. (2012) Medicinal plants as antioxidant agents: Understanding their mechanism of action and therapeutic efficacy. *Research Signpost Inde*, 97-145.

Dellile A.L. (2013) Les plantes médicinales d'Algérie. *Berti Alger*, 6-11-144.

Descamps E., Gelé P., Bordet, R., Vamecq J. (2006) Modulation pharmacologique du stress oxydatif. *La Lettre du pharmacologue (Boulogne)*, 20 : 4, 107-118.

Diafat A., Araar L., Derradji Y., Bouaziz F. (2016). Acute and chronic toxicity of the methanolic extract of *Ajuga iva* in rodents. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 9: 2, 9-16.

Diafat A. (2018). Evaluation des effets anti-arthritique et toxique de l'extrait méthanolique de l'*Ajuga iva* thèse de doctorat, Biochimie Appliquée, Université Mohamed El Bachir El Ibrahimy Bordj Bou Arreridj, Algérie, 71.

Djebaili S., Djellouli Y., Daget P. (1989) Les steppes pâturées des Hauts Plateaux algériens. *Fourrages*. 120, 393-400.

Donald B.P. (2000). Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. *Plant physiology*, 124 : 2, 507-514.

Dutertre J.M.J. (2011) Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste, thèse de doctorat, Pharmacie, Université Victor Segalen Bordeaux2, France, 37.

E

El Hilaly J., Lyoussi B., Wibo M., Morel N. (2004). Vasorlaxant effect of the aqueous extract of *Ajuga iva* in rat aorta. *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 69-74.

El-Hilaly J., Tahraoui A., Israili Z. H., Lyoussi B. (2007) Acute hypoglycemic, hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic effects of continuous intravenous infusion of a lyophilised aqueous extract of *Ajuga iva* L. Schreber whole plant in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 : 4, 261-268.

Elqaj M., Ahami, A., Belghyti D. (2007) La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. *Journée scientifique" ressources naturelles et antibiotiques", Maroc*, 3: 3, 40-44.

Emam A. N., Girgis E., Khalil W.K., Mohamed M.B. (2014) Toxicity of plasmonic nanomaterials and their hybrid nanocomposites. *In Advances in molecular toxicology, Elsevier*, 8, 173-202.

Epelboin A. (2002) Médecine traditionnelle et coopération internationale. *Bulletin Amades : Anthropologie Médicale Appliquée au Développement Et à la Santé*, 50.

F

Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D., Guo Z. (1986) Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé.*, 64 : 2, 159-164.

Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108: 10, 863-832.

Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108: 10, 108-115.

Fereidoon S., JuDong Y .(2018) Bioactivities of Phenolics by Focusing on Suppression of Chronic Diseases: A Review. *International Journal of Molecular Sciences.*;19: 6, 1573.

G

Garcia-Salas P., Morales-Soto A., Segura-Carretero A., Fernández-Gutiérrez A. (2010) Phenolic-Compound-Extraction Systems for Fruit and Vegetable Samples. *Molecules*, 15, 8813-8826.

Gayet C. (2003) Guide de poche de phytothérapie. *Quotidien Malin, Paris* 176.

Gele P., Bordet R., Ouk T., Petrault O., Gautier S., Laprais M., Bastid M. (2006). PPAR : a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochemical Society Transactions*, 34 : 6, 1341-1346.

Georgieva S., Boyadzhiev L., Angelov G. (2010) Caractérisation des vins bulgares par leur capacité antioxydant. *Revue de génie industriel*. 5, 124-132.

- Gertsch J. (2008)** Immunomodulatory lipids in plants: plant fatty acid amides and the human endocannabinoid system. *Planta Med* 74: 638-650.
- Ghrabi Z., Sand R.L. (2008)** *Artemisia herba alba* Asso. A Guide to Medicinal Plants in North Africa, IUCN centre for mediterranean cooperation Malaga Spain, 19 - 49.
- Ghedadba N., Hambaba L., Ayachi A., Aberkane M.C., Bousselsela H., Oueld Moukhtar S.M. (2015)** Polyphénols totaux, activités antioxydant et antimicrobienne des feuilles de *Marrubium deserti* de Noé ex Coss. *Phytothérapie*. 13 : 2, 118-129.
- Ghedira K. (2005)** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 3 : 4, 162-169.
- Ghedira K., Chemli R., Richard B., Zeches M., Le Men-Olivier L. (1991)** Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle de Tunisie : étude des parties aériennes d'*Ajuga iva* (L.) schreb. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 25 : 2-3, 100-111.
- Göçer H., Akıncioğlu A., Öztaşkın N., Göksu S., Gülçin, İ. (2013)** Synthesis, Antioxidant, and Antiacetylcholinesterase Activities of Sulfonamide Derivatives of Dopamine-R elated Compounds. *Archiv der pharmazie*, 346: 11, 783-792.
- Guede-Guina F., Vangah-Manda M., Harouna D., Bahi C. (1993)** Potencies of MISCA, a plant source concentrate against fungi. *Mycol. Med*, 5: 4, 225-229.
- Guido L., Knorre A., Schmid, T.J., Pahl H. L., Merfort I. (1998)** The anti-inflammatory sesquiterpene lactone helenalin inhibits the transcription factor NF-κB by directly targeting p65. *Journal of Biological Chemistry*, 273: 50, 33508-33516
- Gurib-Fakim A. (2006)** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27, 1-93.
- Greathead, H. (2003).** Plants and plant extracts for improving animal productivity. *Proceedings of the nutrition Society*, 62 : 2, 279-290.
- Grozats J.R. (2001)** Contribution de l'ethnobotanique à la restauration des Jardins historiques recherches appliquées sur l'histoire des végétaux. Edition *les nouvelles de l'archliéologie paris*, 83-84.
- Grenez E,P. (2019)** Phytothérapie-exemple de pathologie courante l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation, thèse de doctorat. Université de Lille département de pharmacie. France, 20.

H

Hadjadj K., Benaissa M., Mahammedi M., Ouragh A., Rahmoune A. (2019) Importance des plantes médicinales pour la population rurale du parc national de Djebel Aissa (Sud-ouest algérien). *Lejeunia, Revue de Botanique*. 199.

Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., ChaPelle J.P. (2007) Le stress Oxidant. *Rev Med Liege*, 62: 10, 628-638.

Halimi A.K. (2004) Les plantes médicinales en Algérie. *BERTI Alger*, 156-157

Halimi A.K. (2014) Les plantes médicinales en Algérie. *BERTI Alger*, 6- 148-149.

Halliwell B., Gutteridge J.M (1992) Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation An update. *FEBS Letters*, 307: 1, 108-112.

Halliwell B., Gutteridge J. M. (2008). Free Radicals in Biology and Medicine, *Oxford University Press. New York, USA* ,823.

Hariri A., Ouis N. (2015) Phytochemical studies and antioxidant activities of *Adiantum-Veneris*, *Lavandula stoechas* and *Ajuga iva* .*World Journal of Pharmaceutical Research*,5: 3, 79-103.

Hobi M., Eddouks M. (2016). Evaluation de l'activité antioxydante de *Stevia rebaudiana*. *Phytothérapie*14, 17-22.

Hong J.H., Kim M.J., Park M.R., Kwag O.G., Lee I.S., Byun B.H., Lee S.C., Lee K.B., Rhee S.J. (2004) Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta* 340, 107-115.

Hopkins W.G. (2003) Physiologie végétale. *De Boeck Université Bruxelles*, 514.

Houazene M., (2017) Etude de l'activité antibactérienne des flavonoïdes et des tanins du marrube blanc et l'évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait tannique, thèse de doctorat, Chimie, Université Mouloud Maamri Tizi Ouezzou, Algérie, 7.

Hou W., Li Y., Zhang Q., Wei X., Peng A., Chen L., Wei Y. (2009) Triterpene acids isolated from *Lagerstroemia speciosa* leaves as α -glucosidase inhibitors. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23: 5, 614-618.

Hunt J, V., Wolff S, P., Jiang Z. (1991) Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free radical biology and medicine*, 10: 5, 339-352.

Hurabielle M., Eberle J. (1982) Flavonoids of *Artemisia campestris* ssp. *glutinosa*. *Planta Med*, 46 : 2, 124–125.

I

Iserin P., Masson M., Restellini J.P., Ybert E., De Laage de Meux A., Moulard, F., Botrel A. (2001) Larousse des plantes médicinales identification, préparation, soins. *Larousse, Paris*, 15.

Israili Z.H., Lyoussi B. (2009) Ethnopharmacology of the plants of genus *Ajuga*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 425-462.

J

Jackson J.E., Bressler R. (1981) Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycemic agents : Part1.*Drugs*,3: 22, 211-245.

Jmj R. (2002). Leading causes of blindness worldwide. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 283, 19-25.

Jagannathan R., Neves J.S., Dorcely B., Chung S. T., Tamura K., Rhee M., Bergman M. (2020) The oral glucose tolerance test: 100 years later. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3787.

K

Kabera J. N., Semana E., Mussa A. R., He, X. (2014). Plant secondary metabolites: biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2, 377-392.

Kahraman C., Arituluk Z. C., Cankaya I. I. T. (2020) The Clinical Importance of Herb-Drug Interactions and Toxicological Risks of Plants and Herbal Products. *Medical Toxicology*, 1-31.

Kessoum S. (2014) : Activité antioxydante des polyphénols d'*Artemisia herba alba*, mémoire de master en Biologie, Santé publique, Université Abderrahmene Mira, Bejaia, Algérie, 30.

Khaled-Khodja N., Boulekbache-Makhlouf L., Madani, K. (2014) Phytochemical screening of antioxidant and antibacterial activities of methanolic extracts of some Lamiaceae. *Industrial crops and products*, 61, 41-48.

Kunkele, U, Lobmeyer, T, R. (2007). Plantes médicinales : identification, récolte, propriétés et emplois. *Parragon Angleterre*, 318.

L

Lagnika L. (2005) Etude phytochimique et activité biologique de substances naturelles isolées de plantes béninoises, thèse de doctorat, Pharmacognosie, Université de Strasbourg 1, France, 86.

Lakhan S.E., Kirchgessner A. (2011) Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. *Journal of translational medicine*, 9 : 1, 1-10.

Laamri F., Mostefaoui C. (2017) Contribution à l'étude de quelques paramètres biochimiques (antioxydante et anti bactérienne) de *Oudneya africana* R de la région de Ghardaïa, mémoire de master, Biochimie Appliquée, Université Echahid Hamma Lakhdar-El Oued, Algérie, 2.

Laouini S Eddine., Ouahrani M.R., Segni L. (2016) Influence of solvent extraction on phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory activities of aerial parts extract from Algerian *Artemisia Herba-alba*, *Journal of Pharmacy Research*, 1: 10, 58-64.

Lee S. (2007) Berbérine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 362 : 4, 853-7.

M

Macheix J.J., Fleuriet A., Jay-Allemand C. (2005) Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *PPUR presses polytechniques Lausanne*, 185.

Mcrae D.W., Towers G.H.N. (1984) Biological activities of lignans. *Phytochemistry*. 23 : 6, 1207-1220.

Mahmoudi S., Khali M., Mahmoudi N. (2013) Etude de l'extraction des composés phénoliques de différentes parties de la fleur d'artichaut (*Cynara scolymus* L.). *Nature & Technology*, 9, 35.

Majhenič L., Škerget M., Knez Ž. (2007) Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food chemistry*, 104: 3, 1258-1268.

Massaro M., Riela S., Guernelli S., Parisi F., Lazzara G., Baschieri A., Amorati, R. (2016) A synergic nanoantioxidant based on covalently modified halloysite–trolox nanotubes with intralumen loaded quercetin. *Journal of Materials Chemistry B*, 4: 13, 2229-2241.

Máthé Á. (2015) Introduction: Utilization/significance of medicinal and aromatic plants. In *Medicinal and Aromatic Plants of the World*. Springer Dordrecht, 1-12.

Mates J., Perez-Gomez C., Nunez Castro I. (1999) Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry Journal*, 32, 595-603.

Mansour S. (2015) Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : Artemisia Absinthium L, Artemisia herba Alba Asso et Hypericum scarboides - Etude in vivo, thèse doctorat. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf, Algérie, 20.

Mebarki F. Z., Yahiouche L. (2015) Extraction et valorisation de l'activité antifongique et propriétés antioxydantes des composés phénoliques de la plante médicinale Artemisia herba alba. Mémoire de Master. Université Mohamed El Bchir El Ibrahimi, Borj Bou Arreridj, Algérie, 37.

Medjili S., Zaghdane W. (2018) Etude de l'activité antioxydante de la plante Artemisia herba alba, thèse de doctorat, Biochimie Appliquée Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, Bordj Bou Arriridj, Algérie, 34.

Merghem, R. (2009) Eléments de biochimie végétale. *Bahaeddine Alger*, 95-121.

Messai L. (2011) Etude phytochimique d'une plante médicinale de l'est algérien (*Artémisia herba alba*), thèse de doctorat en sciences, Biochimie de la nutrition, Université des frères Mentouri Constantine, Algérie , 3-4.

Mohamed A., El-Sayed M., Hegazy M., Helaly S., Esmail., Mohemed M. (2010) Chemical Constituents and Biological Activities of *Artemisia herba alba*, *Record of Natural Products*,1: 4, 1-25.

N

Nabli M. (1989) Essai de synthèse sur la végétation et la phytoécologie tunisiennes. *MAB Tunis*, 186-188

Naczk M., Shahidi F. (2003) Phenolics in food and nutraceuticals., *CRC Press Boca Raton Floride*, 144-151.

Newsholme P., Haber E., Hirabara S., Rebelato E., Procopio J.,Morgan D., Oliveira-Emilio H., Carpinelli A., Curi R.(2007) Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *The Journal of physiology*, 583: 1, 9-24.

Nostro A., Germano M. P., D'angelo V., Marino A., Cannatelli M. A. (2000) Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Letters in applied microbiology*, 30: 5, 379-384.

Nour V., Stampar F., Veberic R., Jakopic J. (2013) Anthocyanins profile, total phenolics and antioxidant activity of black currant ethanolic extracts as influenced by genotype and ethanol concentration. *Food Chemistry*, 141, 961-966.

O

Organisation mondiale de la Santé (OMS) (2013). *Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023*. Web page; <http://www.who.org>.

Ou B., Hampsch-Woodill M., Prior R.L. (2001) Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 49, 4619 - 4626.

Oyaizu. (1986) Studies on products of browning reaction Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese Journal of Nutrition*, 44, 307-315

P

Pawlowska E., Szczepanska J., Koskela A., Kaarniranta K., Blasiak J. (2019). Dietary polyphenols in age-related macular degeneration: protection against oxidative stress and beyond. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

Perron N.R., Brumaghim J.L. (2009) A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 53: 2, 75-100.

Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. (2015) Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30 : 1, 11-26.

Pincemail J., Meurisse M., Limet R., Defraigne J.O. (1999) Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme : importance en matière de prévention. *Cancerologie*, 95, 1-4.

Pierre M., Lis M. (2007) Secrets des plantes. *Artemis Paris* 1, 463.

Popovici C., Saykova I., Tylkowski, B. (2010) Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de génie industrielle*, 4, 25-39.

Prieto P., Pineda M., Aguillar M. (1999) Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Analytical biochemistry*, 2: 269, 337-341.

Prior R.L., Cao G., Martin A., Sofic E., McEwen J., O'Brien C., Lischner N., Perron N.R., Brumaghim J.L. (2009) A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 53: 2, 75-100.

Proksch P. (2002) Medical and aromatic plants industrial profiles. *Phytochemistry*, 18, 99-105.

Q

Quezel P., Santa S. (1963) Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. *Centre National de la Recherche Scientifique Paris*, 1091-1165.

R

Rahmoune B. (2017) Effet des PGPRs sur le développement de la plante et la teneur en métabolites primaires et secondaires chez *Datura* sp, thèse de doctorat. Ecole nationale supérieure agronomique, El Harrache, Algerie, 12-13.

Rhalem N., Khattabi A., Soulaymani A., Ouammi L., Soulaymani-Bencheich R. (2010) Etude rétrospective des intoxications par les plantes au Maroc : expérience du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (1980-2008). *Toxicologie Maroc*, 5:2, 5-8.

Raven P.H., Evert R.F., Eichhorn S.E., Bouharmont J., Evrard C.M. (2000) Biologie végétale. *Boeck Université Paris*, 32.

Ré D.B., Nafia I., Nieoullon A., Kerkerian Le Goff L. Had-Aissouni L. (2005) Stress oxydatif cerebral : Les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate ? Implications sur la survie neuronale. *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24, 502-509.

Rodríguez-García A., García-Vicente R., Morales M. L., Ortiz-Ruiz A., Martínez-López J., Linares M. (2020) Protein Carbonylation and Lipid Peroxidation in Hematological Malignancies. *Antioxidants*, 9: 12, 1212.

Ryan M.T., Muller H., Pfanner N. (1999) Functional staging of ADP/ATP carrier translocation across the outer mitochondrial membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 274: 29, 20619-20627.

S

Salazar R., Pozos M. E., Cordero P., Perez J., Salinas M. C., Waksman N. (2008) Determination of the antioxidant activity of plants from Northeast Mexico. *Pharmaceutical Biology*, 46: 3, 166-170.

Sarna L.K., Wu N., Hwang S.Y., Siow Y. L., Karmin O. (2010) Berberine inhibits NADPH oxidase mediated superoxide anion production in macrophages. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 88: 3, 369-378.

Santoyo S., Cavero S., Jaime L., Ibanez E., Senorans F.J., Reglero G. (2005) Chemical composition activity of *Rosmarius officinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *Journal of Food Protection*, 68: 790-795.

Scandalios J.G. (2002) Oxidative stress responses-what have genome-scale studies taughtus? *Genome biology*, 3 : 7, 1-6.

Sebai M., Boudali M. (2012) La phytothérapie entre la confiance et méfiance, mémoire professionnel d’infirmier de la santé publique. Institut de formation paramédical, Alger, 23.

Seddik K., Nadjat I., Abderrahmane B., Daoud H and Lekhmici A. (2010) Antioxydant and antibacterial activities of extracts from *Artemisia herba alba* Asso. leaves and some phenolic Compounds. *Journal of Medicinal PlantsResearch*. 4: 13, 1273-280.

Sharma G.N., Gupta G., Sharma P. (2018) A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 28, 2.

Shukla S., Mehta A., Mehta P., Vyas S.P., Shukla S., Bajpai V.K. (2010) Studies on anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties of *Caesalpinia bonducella* F. seed oil in experimental animal models. *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1, 61-64.

Siddhuraju P., Becker K. (2007) The antioxidant and free radical scavenging activities of processed cowpea (*Vigna unguiculata* (L.) Walp.) seed extracts. *Food Chemistry*. 101: 1, 10-19.

Singleton V.L., Rossi J.A. (1965) Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American journal of Enology and Viticulture*, 16: 3, 144-158.

Sivanesan I., Saini R.K., Noorzai R., Zamany A.J. Kim D.H. (2016) In vitro propagation, carotenoid, fatty acid and tocopherol content of *Ajuga multiflora* Bunge. *Biotechnology*, 6, 91.

Sofowora A. (2010) Plantes médicinales et médecine traditionnelle d’Afrique. *Karthala, Economie et Développement Paris*, 384.

Solène J. (2012) La qualité des huiles essentielles et son influence sur leur efficacité et sur leur toxicité, thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie. Université de Lorraine, France, 11.

Sonsoles H., De las Heras B. (2009) Molecular Basis of the Anti-Inflammatory Effects of Terpenoids. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 8, 28-39.

Sousa A., Ferreira I.C., Barros L., Bento A., Pereira J. A. (2008) Effect of solvent and extraction temperatures on the antioxidant potential of traditional stoned table olives “*alcaparras*”. *LWT-Food Science and Technology*, 41: 4, 739-745.

Sousa R., Dias S., Antunes C. (2006) Spatial subtidal macrobenthic distribution in relation to abiotic conditions in the Lima estuary, NW of Portugal. *Hydrobiologia*, 559, 135-148.

Sridhar V., Vinesh LS., Mani M. (2016) Medicinal Plants. In: Mealybugs and their Management in Agricultural and Horticultural crops. *Springer*, 535-542.

Stalikas C.D. (2007) Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of Separation Science*, 30, 3268-3295.

Strang C. (2006) Larousse medical. *Larousse Paris*.

Subramanian K., Sankaramourthy D., Gunasekaran M. (2018) Chapter 18. Toxicity Studies Related to Medicinal Plants. In: Natural Products and Drug Discovery, USA, *Elsevier*, 491-505.

Suchitra K. P.(2020) Awanish Kumar, Renu Bhatt. Hedychium coronarium Rhizomes: Promising Antidiabetic and Natural Inhibitor of α -Amylase and α -Glucosidase. *Journal of Dietary Supplements* , 17: 1, 81-87.

Sun L., Zhang J., Lu X., Zhang L., Zhang Y. (2011) Evaluation to the antioxidant activity of total flavonoids extract from persimmon (*Diospyros kaki* L.) leaves. *Food Chem Toxicol.* 49, 2689-2696.

Sun Y., Xun K., Wang Y., Chen X. (2009) A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. *Anti-cancer drugs*, 20: 9, 757-769.

T

Taleb-Senouci D., Ghomari H., Krouf D., Bouderbala S., Prost J., Lacaille-Dubois M. A., Bouchenak M. (2009) Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 16 : 6-7, 623-631.

Tessier F., Marconnet P. (1995) Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*, 10: 1, 1-13.

Thannickal, V. J., Fanburg, B. L. (2000) Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279: 6, 1005-1028.

Thuillier J. (1994) Dictionnaire des médicaments. *Robert Laffont Paris* ,931.

Tsao,R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols.*Nutrients*,12: 2, 1231-1246.

V

Valnet, J. (1984) Aromathérapie, Traitement des Maladies par des Plantes. *Maloine SA Paris*, 443.

Vallès J., Mc A. (2001) Artemisia systematic and phylogeny. *USDA Forest Service Proceeding RMRS*, 21.

Verdrager J. (1987) Ces médicaments qui nous viennent des plantes. Ou les plantes médicinales dans les traitements modernes, *Maloine S.A Paris*, 232.

Vieira D. R., Amaral F.M., Maciel M.C., Nascimento F.R., Libério S.A., Rodrigues, V.P. (2014) Plant species used in dental diseases: ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *Journal of ethnopharmacology*, 155: 3, 1441-1449.

W

WeinQiang Y., Xu C., Yanli L., Shaofen G., Zhen W., Xiuling Y. (2020) Advances in Aharmacological Activities of Terpenois. *Natural Products Communication*, 15: 3, 1-13.

Wichtl, M., Anton, R., (1999). Plantes thérapeutiques. *Tec. & Doc edition Medicales internationales Paris*, 291-293.

Wong C.C., Li H.B., Cheng K., Chen F. (2006) A systematic survey of antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay. *Food Chem*, 97, 705-711.

Y

Yasodha K, Jayaveera K.N., Ravindra R.K., Rupesh K., Raghavendra D. (2008) Anti-diabetic activity of aqueous extract of Tali-num cuncifolium in rats. *Pharmacology on line*, 2, 198-206.

Yaniv Z., Dudai N., Bachrach U. (2011) Artemisia spp. genetic resources, *chromosome engineering, and crop improvement*, 6: 1, 327-352.

Z

Zeggwagh A.A., Lahlou Y., Bousliman Y. (2013) Enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fès, Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 14.

Zerroug M.M., Zouaghi M., Boumerfeg S., Baghiani A., Nichlin J., Arrar L. (2011) Antibacterial activity of extract of *Ajuga iva* and *Teucrium polium*. *Advances in Environmental Biology*, 52: 2, 491-95.

Zhao X., Iwamoto T., Carey E.E. (2007) Antioxidant capacity of leafy vegetables asaffected by high tunnel environment, fertilisation and growth stage. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 87, 2692-2699.

NOM ET PRENOM : - ABLA Djihene - BOUDRAA Keltoum - BOUZIANE Raihana	DATE DE SOUTENANCE 19 SEPTEMBRE 2021
TITRE : Évaluation de l'activité antioxydante et anti-hyperglycémiant des plantes <i>Artemisia herba alba Asso</i> et <i>Ajuga iva</i> L	
NATURE DE MASTER : Sciences Biologiques OPTION : Toxicologie	
<p style="text-align: center;">RESUME</p> <p>Les pathologies dues étiologiquement au stress oxydatif y compris le diabète s'accroissent précipitamment dans le monde entier. Afin d'éviter de la toxicité des substances chimiques thérapeutiques, la phytothérapie s'impose de nouveau. Ce travail s'intéresse à l'estimation des activités antioxydantes et anti-hyperglycémiantes de <i>Artemisia herba alba Asso</i> et d'<i>Ajuga iva</i>. Les extraits aqueux des deux plantes sont réalisés par infusion dans l'eau distillée bouillante, tandis que les extraits méthanoliques sont réalisés par macération en utilisant le méthanol. Les rendements d'extractions montrent que les extraits aqueux et méthanoliques des parties aériennes de <i>Artemisia herba alba Asso</i> ont des rendements supérieurs à ceux d'<i>Ajuga iva</i> (11,32±0,28% et 6,93±0,65% contre 8,08±0,025% et 5,54±0,28% respectivement). L'évaluation quantitative des polyphénols totaux par la méthode de Folin Ciocalteu a montré que les extraits, méthanoliques et aqueux, de <i>Artemisia herba alba Asso</i> sont plus riches en polyphénols (101,73± 6,62 et 94,50 ± 0,33 EAG/g EXT respectivement) et en flavonoïdes (45,08 ± 1,13 et 31,14 ± 1,90 mg EQUE/g EXT) que les extraits d'<i>Ajuga iva</i>. Ces valeurs sont de bons indices du potentiel thérapeutique des extraits, car beaucoup d'activités biologiques sont intimement liées à l'aspect quantitatif mais aussi qualitatif de ces biomolécules. L'effet antioxydant a été déterminé par la méthode du DPPH, le test du TAC et la méthode de FRAP. Pour le piégeage du radical libre DPPH, des valeurs d'IC50 plus importantes (81,70 ±1,45 et 201,85 ±3,45 µg/ml) ont été trouvées pour les extraits méthanoliques et aqueux de <i>Artemisia herba alba Asso</i> par rapport à celles trouvées pour l'<i>Ajuga iva</i>. En revanche, la capacité anti-oxydant totale des extraits méthanoliques et aqueux d'<i>Ajuga iva</i> et de <i>Artemisia herba alba Asso</i> était proche (610,66 ±25,33 et 417,97 ±21,79 contre 559,71 ±4,90 et 391,41± 9,95 µg Eq AA/g EXT respectivement). Alors que l'<i>Artemisia herba alba Asso</i> a présenté un potentiel antioxydant plus important avec la méthode de FRAP. L'évaluation de l'effet anti-hyperglycémiant (Test OGTT) des extraits aqueux des deux plantes sur des rats <i>Wistar Albinos</i> post-traités par le glucose nous a montré que ces derniers présentent un bon potentiel anti-hyperglycémiant. En conclusion, ces résultats peuvent être considérés comme très prometteurs et justifient la poursuite des recherches, entre autres, sur l'identification des composants antioxydants et antidiabétiques dans les extraits actifs.</p>	
Mots-clés : Antioxydant, Anti-hyperglycémiant, DPPH, CAT, FRAP, Glucose, <i>Ajuga iva</i> , <i>Artemisia herba alba Asso</i> .	
LABORATOIRE DE RECHERCHE : - Génie Microbiologique et Applications. - Laboratoire de Biologie et d'Environnement, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université Mentouri, Constantine	
Président : Dj. ZAMA Encadreur : R. BOULDJADJ Examineurs : M.H BELMAHI : N. DEHILI	Pr. Université des frères Mentouri Constantine1 MAA. Université des frères Mentouri Constantine1 MAA. Université Salah Boubnider Constantine3 MAB. Université des frères Mentouri Constantine1